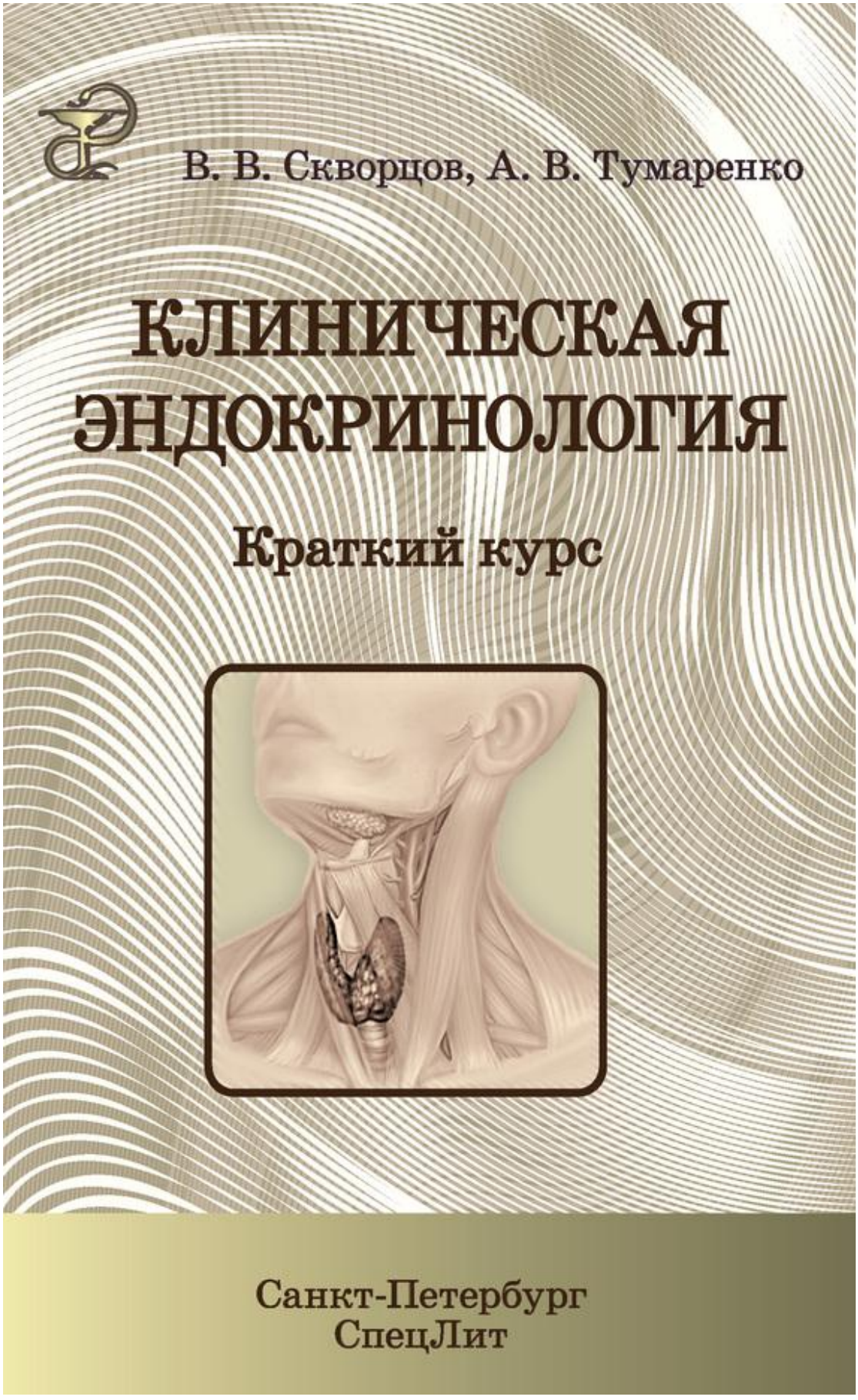
Всеволод Владимирович Скворцов, Александр Владимирович Тумаренко
Клиническая эндокринология. Краткий курс



«Клиническая эндокринология. Краткий курс»: СпецЛит; Санкт-Петербург; 2015
ISBN 978-5-299-00621-6

Аннотация

В учебнике на современном уровне освещены основные вопросы этиологии, патогенеза, симптоматологии, диагностики и дифференциальной диагностики, принципы лечения и профилактики часто встречающихся эндокринных заболеваний. Имеются приложения, клинические задачи и тестовые задания для самоконтроля усвоения пройденного материала, диагностические и лечебные алгоритмы.

Для студентов 4–6 курсов лечебного факультета медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов, молодых врачей-терапевтов и врачей общей практики, может быть полезно врачам смежных специальностей.

Всеволод Владимирович Скворцов, Александр Тумаренко Клиническая эндокринология. Краткий курс

© ООО «Издательство „СпецЛит”», 2014

Сокращения

АКТГ – адренокортикотропный гормон
АТФ – аденозинтрифосфат
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ГСД – гестационный сахарный диабет
ГИП – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид
ГПП – глюкагоноподобный пептид
ГПТ – гиперпаратиреоз
ГСД – гестационный сахарный диабет
ДТЗ – диффузный токсический зоб
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКД – инсулин короткого действия
ИПД – инсулин продленного действия
КТ – кальцитонин
ОБ – остеобласт
ОК – остеокласт
ОЦ – остеоцит
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПТГ – паратгормон
ПЩЖ – паращитовидные железы
СД – сахарный диабет
СТГ – соматотропный гормон
Т 3 – трийодтиронин
Т 4 – тироксин
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулстимулирующий гормон
ФХЦ – феохромоцитома
ХЕ – «хлебные единицы»
ХНН – хроническая надпочечниковая недостаточность
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЭКГ – электрокардиограмма
ЭОП – эндокринная офтальмопатия

Введение

Проблема эндокринных заболеваний приобретает в мире все большее значение. Так, в отношении сахарного диабета (СД) речь идет о «неинфекционной эпидемии» (ВОЗ). Количество больных, особенно со вторым типом СД, удваивается с пугающей быстротой, практически каждые 7 лет. Большой проблемой остается эндемический зоб, особенно в развивающихся странах, где не йодируют пищу, а также врожденный гипотиреоз, приводящий детей к снижению интеллекта, идиотии.

Эндокринное заболевание может проявляться недостатком синтеза, гиперсекрецией гормонов или резистентностью периферических рецепторов к их действию, причем это может носить характер и полиэндокринопатии.

Эндокринология отличается от других специальностей тем, что эндокринные болезни поражают организм как целое, одновременно большинство органов и систем.

На ранних стадиях большинство эндокринных заболеваний не имеют патогномоничных признаков. Например, трудно распознать начальные проявления диффузного токсического зоба (ДТЗ) и акромегалии.

Диагностика в эндокринологии в большей степени зависит не от установления совокупности симптомов, а от исследования гормонального статуса пациента, поскольку даже характерный клинический синдром без гормонального подтверждения не дает уверенности в диагнозе.

Обследование эндокринного пациента включает в себя определение концентрации периферических гормонов и тропных гормонов гипофиза, экскреции их или метаболитов с мочой, изучение количества рецепторов в тканях, а также сочетание этих тестов.

Повышение возможностей визуализирующих методов (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) обеспечивает верификацию эндокринной патологии. Так, аденомы гипофиза, опухоли надпочечников и яичек часто диагностируют с помощью данных методов, а также дифференцируют от злокачественных новообразований.

Данное пособие задумано как краткое руководство для студентов-медиков, эндокринологов, терапевтов и врачей общей практики, поэтому основное внимание уделено часто встречающимся эндокринным заболеваниям. В сжатом виде приведены особенности их этиологии и патогенеза, более подробно охарактеризованы диагностические и лечебные подходы.

В книге идет речь о заболеваниях щитовидной железы (способы оценки функции щитовидной железы, гипотиреоз, гипертиреоз).

Подробно рассмотрена одна из важнейших проблем современной медицины – СД. Приведены отличия инсулинозависимого и инсулинонезависимого СД (СД 1-го и СД 2-го типа). Главная задача этого раздела – сформировать у врача четкие представления о диагностике и лечении СД и его осложнений. Эти представления необходимы не только эндокринологам, но и терапевтам, врачам общей практики, также ответственным за помощь больным диабетом.

Имеются разделы, касающиеся острых осложнений СД – диабетического кетоацидоза и гиперосмолярной комы, а также хронической полинейропатии, ретинопатии, нефропатии. Дано описание болезней надпочечников (в основном гипокортицизма, болезни Аддисона).

Данная книга – результат труда опытных врачей, преподавателей с ученой степенью, в течение более чем 5 лет занимающихся ведением и консультированием пациентов с эндокринной патологией и объединивших свои усилия для улучшения методических подходов к диагностике и лечению эндокринных заболеваний.

Хотелось бы надеяться, что пособие будет полезно эндокринологам, терапевтам и врачам общей практики, а также врачам смежных специальностей, часто сталкивающимся с диабетом, болезнями щитовидной железы и проблемами заболеваний надпочечников.

Многочисленные приложения, клинические задачи и тесты позволят лучше

ориентироваться в практической работе, ежедневном ведении эндокринных больных.

Проблемы йодного дефицита

Йод открыт в 1811 г. Основным резервуаром йода для биосферы служит Мировой океан. Из океана соединения йода, растворенные в каплях морской воды, попадают в атмосферу и переносятся ветром на континент, легко адсорбируются органическими веществами почвы. Йод из почвы легко переходит в подземные воды.

Йод – микроэлемент, необходимый для нормального развития животных и человека. В приморских областях количество йода в 1 м3 воздуха достигает 50 мкг, в континентальных и горных – менее 1 мкг.

Концентрация йода в морских водорослях достигает 1 %, в морских губках – до 8,5 %.

В животный организм йод поступает с пищей, водой, воздухом. В организме человека накапливается от 20 до 50 мг йода, в том числе в мышцах – около 10–25 мг, в щитовидной железе – 6–15 мг.

Выделяется йод из организма через почки (до 80 %), молочные, слюнные и потовые железы, частично с желчью.

Суточная потребность в йоде у человека составляет 3 мкг на 1 кг массы тела, возрастает при беременности, усиленном росте, охлаждении.

Дефицит йода наблюдается во многих регионах мира. По данным ВОЗ, более 1,5 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита.

Проявления йодного дефицита

В местностях с выраженным дефицитом йода значительно повышена перинатальная смертность, мертворождение и частота врожденных пороков развития. Ликвидация йодного дефицита приводит к снижению патологии.

Наиболее тяжелое последствие йодного дефицита – врожденный неврологический кретинизм. Это специфический, типичный только для йодного дефицита кретинизм, проявляющийся глухонемотой, спастической диплегией, косоглазием. При микседематозном кретинизме этих симптомов не бывает.

Чем обусловлен врожденный неврологический кретинизм, до конца не выяснено. Но, если беременным женщинам с выраженным йодным дефицитом назначить препараты йода до 3-го месяца беременности, неврологический кретинизм у ребенка не развивается. Назначение препаратов йода или гормонов щитовидной железы после 3-го месяца внутриутробного развития не предотвращает развитие неврологического кретинизма (табл. 1). Также этот кретинизм не поддается терапии тиреоидными гормонами, как бы рано их не назначали.

Другая разновидность кретинизма – микседематозный – может быть обусловлена врожденным гипотиреозом. Этот кретинизм можно предотвратить ранним назначением L-тироксина.

Таблица 1. Проявления йодного дефицита в различные периоды жизни

Плод	Аборты, мертворождения Врожденные аномалии Повышенная перинатальная смертность
Новорожденные	Неонатальный зоб и гипотиреоз, задержка физического развития Неврологический кретинизм Микседематозный кретинизм Зоб, ювенильный гипотиреоз, задержка физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения, гипотиреоз, нарушение интеллекта

Оценка тяжести йодного дефицита

Оценка тяжести йодного дефицита проводится по двум основным критериям: частота встречаемости зоба (табл. 2) и показатели экскреции йода с мочой (табл. 3).

Таблица 2. Эпидемиологические критерии тяжести йодного дефицита по частоте выявления зоба в популяции

Йодный дефицит	Частота зоба (%)
Дефицита нет	< 5
Легкий дефицит	5–19,9
Дефицит средней тяжести	20–29,9
Тяжелый дефицит	> 30

Таблица 3. Оценка тяжести йодного дефицита по содержанию йода в моче

Медиана концентрации йода в моче (мкг/л)	Выраженность йодного дефицита
100–200	Нормальный уровень потребления йода
50–99	Легкий дефицит
20–49	Дефицит средней тяжести
< 20	Тяжелый дефицит

Необходимо отметить, что использование показателя экскреции йода с мочой обязательно для определения йодного дефицита.

Для оценки размеров зоба в эпидемиологических исследованиях используется классификация ВОЗ (2001 г.; табл. 4).

Таблица 4. Классификация размеров зоба по ВОЗ (2001 г.)

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого)
1	Железа пальпируется, но не видна при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение щитовидной железы)
2	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

На первый взгляд классификация ВОЗ более проста. Однако в клинической практике сравнение с фалангой не всегда объективно. Представляется, что 2-я степень по ВОЗ – это все большие зобы по классификации Николаева (III, IV, V степень). При начальных степенях (1-я степень по ВОЗ) лучше определять объем щитовидной железы с помощью УЗИ.

Показатель частоты выявления зоба в популяции, в отличие от показателей экскреции йода с мочой, получают непрямым методом. Этот показатель может отражать прежнюю, а не существующую в данный момент обеспеченность населения йодом.

Важно помнить, что уменьшение заболеваемости зобом происходит как минимум через 2–3 года после введения йодной профилактики.

По данным ЭНЦ РАМН (Эндокринологический научный центр Российской Академии медицинских наук), проводившего исследования в Якутии, Калужской, Московской, Тюменской и других областях, в России в последние годы значительно возросла частота эпидемического зоба и составляет от 17 до 60 %.

Опасность хронического йодного дефицита в том, что он приводит к гипотиреозу и снижению интеллекта. Если не принять меры к ликвидации йодного дефицита, он может стать угрозой снижения интеллектуального потенциала нации. Мировое сообщество поставило цель ликвидировать йододефицитные заболевания на Земле.

Профилактика йодного дефицита

Эндемический зоб уже был практически полностью ликвидирован на территории Российской Федерации в 1950–1970-х гг., однако вновь стал большой проблемой после прекращения профилактических мероприятий.

Профилактика йодного дефицита может быть массовой, групповой и индивидуальной. Наиболее эффективная и менее дорогостоящая – массовая профилактика путем йодирования поваренной соли.

Основная стратегия ликвидации йодного дефицита в Российской Федерации это всеобщее йодирование соли, согласно которой практически вся соль для потребления человеком (т. е. продающаяся в магазинах в расфасованном виде и используемая в пищевой промышленности) должна быть йодирована. Йодированную соль необходимо также добавлять в корм сельскохозяйственных животных (если они не получают йода в составе специальных кормовых добавок).

Преимущества использования йодированной соли для массовой профилактики

йододефицитных заболеваний:

1. Соль потребляется практически всеми людьми примерно в одинаковом количестве в течение всего года.

2. Это дешевый продукт, который доступен всем слоям населения.

3. Йодированную соль невозможно передозировать.

Как показала мировая практика, альтернативы йодированной соли для национальной программы йодной профилактики нет.

Всеобщее йодирование соли рекомендовано ВОЗ, Министерством здравоохранения РФ и Российской академией медицинских наук в качестве универсального, высокоэкономичного, базового метода йодной профилактики.

Индивидуальную и групповую профилактику можно проводить препаратом «Калия Йодид 200» ежедневно. Женщины в течение всей беременности проводят профилактику либо «Калия Йодидом 200», либо поливитаминами, содержащими препараты йода.

В исследованиях Т. В. Коваленко убедительно показано, что у детей, рожденных матерями с эутиреоидным зобом, чаще встречается транзиторный гипотиреоз в раннем постнатальном периоде. Эти дети имеют снижение индекса интеллектуального развития в первые 5 лет развития по сравнению с детьми без неонатального транзиторного гипотиреоза.

При выявлении зоба 2-й степени ВОЗ рекомендует назначить сочетанную терапию препаратами йода и L-тироксина, или в течение нескольких месяцев пролечить L-тироксином в дозе 25–50–100 мкг (в дошкольном, младшем и старшем школьном возрасте соответственно) до уменьшения размеров щитовидной железы.

Фосфорно-кальциевый обмен и нарушение функции паращитовидных желез

Фосфорно-кальциевый обмен…

Ежесуточное потребление кальция в среднем должно составлять около 1 г. Тем не менее, как правило, за сутки мы получаем несколько меньше (около 680–850 мг). Следует оговориться, что потребность в кальции различна в зависимости от возраста, физиологических нагрузок, беременности, кормления ребенка (табл. 5).

В период менопаузы и постменопаузы из-за значительного снижения протекторного действия эстрогенов на костную ткань, усиления ее резорбции, потребление кальция должно увеличиваться до 1,5 г в сутки.

У людей старше 65 лет из-за появления большого количества факторов риска развития остеопороза и отрицатеьного кальциевого баланса потребление кальция должно увеличиваться до 1,5 г/сут [1, 4, 6].

При дальнейшем увеличении доз улучшения кальциевого обмена не происходит [1, 4].

Потребность в кальции покрывается главным образом такими продуктами питания как молоко, молочные продукты (особенно сыр, творог), сгущенное молоко, лесной орех (фундук), кресс-салат, петрушка, молочный шоколад, лук и другими продуктами.

В пищевых продуктах кальций находится в комплексе с белками, жирами, органическими кислотами, а также в составе минеральных солей (фосфатов, карбонатов, сульфатов).

Таблица 5. Ежедневная потребность в кальции (мг) в различном возрасте и в различных физиологических состояниях

Дети	500–1000 мг
Растущие молодые люди	1300 мг
Женщины в пременопаузе	900–1000 мг
Женщины в менопаузе	1200–1500 мг
Беременные	1500 мг
Кормящие	2000 мг

В слюне человека обнаружен специфический кальцийсвязывающий белок, основное назначение которого – образовывать растворимый комплекс, который не осаждается в условиях щелочной реакции слюны и не повреждает эмаль зубов.

Кальций, находящийся в пище, должен освободиться из связи с органическими и минеральными компонентами пищи под воздействием протеолитических ферментов и соляной кислоты желудка.

В условиях ослабленной секреции желудка, при анацидном и гипоацидном состоянии желудочного сока, после резекции желудка значительно затрудняется высвобождение кальция из слаборастворимых солей и комплексов, что приводит к снижению его всасывания в тонкой кишке и может стать причиной развития кальциевой недостаточности [1, 3, 5].

К слаборастворимым солям кальция относятся карбонат кальция, фитат кальция (кальций плюс фитиновая кислота, которая находится в большом количестве в мучных изделиях с отрубями и в неочищенном от шелухи рисе), фосфат кальция, оксалат кальция (щавелевая кислота присутствует в большом количестве в шпинате). 100 мг шпината блокируют всасывание 200 мг кальция.

Кальций хорошо всасывается в форме цитрата, лактата, глюконата, хлорида.

Карбонат и фосфат кальция в кислой среде желудка диссоциируют. Освободившийся ионизированный кальций, а также кальций в комплексе с некоторыми растворимыми солями поступает в двенадцатиперстную кишку.

Всасывание кальция происходит по всей длине тонкого кишечника, но наибольшая интенсивность этого процесса характерна для двенадцатиперстной кишки. Из-за более длительного всасывания химуса в тощей и подвздошной кишке общее количество всосавшегося кальция в них выше, чем в двенадцатиперстной кишке [1, 2, 3, 4].

Распределение кальция в организме

Содержание кальция в организме человека составляет около 1 кг. 99 % кальция локализовано в костях, где вместе с фосфатом он образует кристаллы гидроксиапатита, составляющие неорганический компонент скелета. Большая часть кальция кости не может свободно мигрировать во внеклеточную жидкость. То есть кость служит огромным резервуаром кальция.

Около 1 % кальция костей находится в надкостнице. Этот кальций может легко мигрировать во внеклеточную жидкость, поэтому его еще называют мобильным или легкообменивающимся пулом кальция.

Концентрация кальция во внеклеточной жидкости достаточно высока и составляет 70 % от количества кальция в плазме крови.

Мембрана клеток также содержит существенное количество связанного кальция. Очень небольшое количество кальция находится в эритроцитах.

Внутри клеток практически весь кальций (90–99 %) находится в клеточных органеллах (митохондриях, микросомах, эндоплазматическом ретикулуме). Небольшая часть кальция клеток связна с белками, органическими и неорганическими фосфатами.

Во внеклеточной жидкости содержится кальция в 5–10 тыс. раз больше, чем внутри клетки (кальций – основной внеклеточный ион). Но, несмотря на такой градиент концентрации, вход кальция в клетку резко ограничен.

Во внеклеточной жидкости кальций находится в преимущественно ионизированной (свободной) форме [2, 3].

В плазме крови кальций присутствует в 3 формах:

1. В комплексе с органическими и неорганическими кислотами.
2. В связанной с белками форме.
3. В свободном (ионизированном) виде.

Из всего кальция плазмы крови 6 % – это кальций в комплексе с цитратом, фосфатом и другими анионами. Остальные 94 % составляет примерно равное количество связанного с белком кальция и несвязанной ионизированной формы.

Содержание общего кальция в сыворотке крови составляет 2,225–2,75 мкмоль/л и удерживается чрезвычайно постоянным на этом уровне.

Концентрация ионизированного кальция равна 1,1–1,3 (1,2) мкмоль/л (4,8 мг/100 мл). Это биологически активная форма кальция, которая и осуществляет все физиологические эффекты в организме [2, 4, 11].

В плазме кальций связывается в основном с альбуминами, небольшая часть – с глобулинами. Связывание кальция с белками предупреждает эктопическую кальцификацию и образование осадка.

Связанный с белком кальций не проходит через клеточную мембрану.

С протеинами кальций связывается в соотношении 1 мг кальция на 1 г белка.

При нормальном pH крови протеины ведут себя как слабые кислоты. Когда pH снижается, протеины утрачивают свойства слабых кислот и освобождают связанный с ними кальций, следовательно, уровень ионизированного кальция повышается (понятие «коллоидально связанный с протеинами кальций»).

При недостаточности почек развивается ацидоз и выраженная гипокальциемия, однако тетании нет, т. к. при ацидозе увеличивается количество ионизированного (биологически активного) кальция.

Комплексно связанный кальций – неионизированный. Он существует в виде неионизированных солей плазмы: цитрата кальция (90 % связанного кальция), фосфата, сульфата кальция [2].

Паратгормон (ПТГ) повышает уровень цитрата кальция. Цитрат кальция фильтруется через клубочки почек, но не всасывается в канальцах.

Изменение концентрации плазменных белков (прежде всего альбуминов) вызывает соответствующие сдвиги общего кальция в плазме крови.

Гипоальбуминемия сопровождается падением общего кальция в плазме и наоборот.

Связывание кальция с белками зависит от pH крови:

1. Ацидоз способствует переходу кальция в ионизированную форму.
2. Алкалоз повышает связывание кальция с белками, и, следовательно, снижает концентрацию ионизированного кальция.

Регуляция обмена кальция подвергается исключительным нагрузкам, т. к. имеется очень большая разница между содержанием кальция в костях – 99 % от всего общего количества в организме (около 1 кг) и только 1 % (около 1,2 г) кальция во внеклеточной жидкости.

Такая же разница в соотношении кальция во вне– и внутриклеточной жидкости.

Таким образом, кальций образует в организме два неравных пула (фонда):

- кальций костей;
- кальций, растворенный в жидкостях или соединенный с белками жидкостей и тканей.

Между обоими фондами происходит постоянный обмен. За сутки под контролем гормонов обменивается всего лишь 0,55 г (550 мг) кальция.

Уровень общего и ионизированного кальция в плазме крови и соответственно в клетках зависит от функционального состояния костного аппарата, тонкой кишки и почек [2, 4, 5].

Функционирование этих органов-мишеней, определяющих кальциевый баланс, контролируется главным образом тремя гормонами:

• ПТГ;

• кальцитриолом;

• кальцитонином.

От уровня этих гормонов в крови зависит, в конечном счете, характер и интенсивность обмена кальция, и поддержание кальциевого гомеостаза.

В свою очередь, концентрация ионов кальция оказывает регулирующее действие на уровень вышеуказанных гормонов.

Центральную роль в регуляции гомеостаза кальция в организме играет ПТГ. Он синтезируется и секретируется главными клетками околощитовидных желез (ОЩЖ), которые еще называют паратиреоцитами.

ПТГ – это одноцепочечный полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Синтезируется из молекул-предшественниц. Первой молекулой-предшественницей служит препропаратгормон (препро-ПТГ). От него отщепляется 25 аминокислотных остатков и образуется про-ПТГ – непосредственный предшественник ПТГ, от которого в свою очередь ферментативно отщемляется еще 6 аминокислот, и образуется конечный продукт – ПТГ [2, 4, 9].

Образовавшийся ПТГ может:

1. Накапливаться в секреторных пузырьках или гранулах.

2. Другая часть ПТГ сразу выделяется в кровь (особенно активно этот процесс идет при гипокальциемии!).

3. Часть ПТГ подвергается распаду до фрагментов, которые тоже секретируются в кровь.

Синтез и продукция ПТГ регулируется многими факторами через рецепторы паратиреоцитов ОЩЖ. Но физиологически значимым фактором регуляции служит уровень общего и, особенно, ионизированного кальция в крови и во внеклеточной жидкости.

Снижение уровня кальция в крови (т. е. гипокальциемия) стимулирует секрецию ПТГ. Установлено, что при снижении концентрации общего кальция в сыворотке крови с 2,6–2,5 мкмоль/л до 2,25 мкмоль/л (нижняя граница нормы) происходит постепенное возрастание уровня ПТГ в плазме крови. При дальнейшем снижении уровня кальция уровень ПТГ резко повышается, достигая максимума при концентрации общего кальция в сыворотке крови 1,75 мкмоль/л.

Повышение уровня кальция в крови тормозит секрецию ПТГ в кровь.

Таким образом, в основе регуляции секреции ПТГ ионами кальция лежит классический механизм отрицательной обратной связи (feed-back). При снижении концентрации в крови кальций фильтруется через почечные клубочки, снова реабсорбируется проксимальными отделами канальцев почек, и уровень его в крови нормализуется. При повышении концентрации кальция снижается уровень ПТГ, следовательно, снижается реабсорбция кальция в проксимальных канальцах почек, увеличивается выведение кальция с мочой.

Тем не менее конкретные механизмы, определяющие стимуляцию или торможение секреции ПТГ низким или высоким содержанием ионов кальция, до конца не уточнены и продолжают изучаться [6, 8].

Считают, что главная роль в передаче информации о содержании ионов кальция во внеклеточной жидкости внутрь паратиреоцитов принадлежит ферменту Mg-зависимой аденилатциклазе.

Магнийзависимая аденилатциклаза при нормальном или повышенном содержании кальция в крови находится в заблокированном состоянии. Снижение концентрации кальция во внеклеточной жидкости снимает блок с Mg-аденилатциклазы, стимулирует синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), аденозинтрифосфата (АТФ), приводя к повышению секреции ПТГ.

В обычных физиологических условиях большая часть синтезированного про-ПТГ (80–90 %) быстро распадается. Выяснено, что при низких концентрациях кальция скорость процесса распада про-ПТГ снижается, следовательно, увеличивается возможность превращения про-ПТГ в активный ПТГ.

Таким образом, уровнем содержания кальция контролируется не синтез ПТГ, а процесс распада предшественника ПТГ. Контролируется та доля синтезированного ПТГ, которая

вступает на путь распада (по Теппермену) [2].

При низкой концентрации кальция в сыворотке распадается лишь 60 % наработанного ПТГ, а 40 % секретируется.

При длительном воздействии на паратиреоциты ОЩЖ очень низких концентраций кальция синтез и секреция ПТГ возрастают за счет стимуляции митоза клеток (их пролиферации) и увеличения их размеров. Как это происходит, точно неизвестно.

Повышенная концентрация кальция в сыворотке крови ведет к распаду более чем 80 % синтезированного гормона, так что для секреции остается только 20 % ПТГ.

Помимо кальция, на секреторную функцию паратиреоцитов оказывают влияние многие факторы, в том числе и ионы магния. Значение ионов магния для адекватной секреции ПТГ объясняется тем, что аденилатциклаза островков щитовидной железы требует их для своей работы.

Значительная гипомагниемия может грубо нарушить секрецию ПТГ и вызвать гипопаратиреоз. В то же время ионы магния в концентрациях, превышающих физиологические, могут, подобно избытку кальция, тормозить секрецию ПТГ.

У ПТГ (как и у кальцитонина) нет транспортных белков в крови. Поэтому период полужизни этих гормонов в плазме крови всего несколько минут (для ПТГ около 10 мин). Скорость метаболизма ПТГ на периферии в тканях (в частности, в печени) увеличивается при повышении концентрации ионов кальция в сыворотке крови [1, 2, 3, 6].

Как действует паратгормон на уровне клеток-мишеней?

1. ПТГ взаимодействует с рецепторами клеток-мишеней. Рецепторы представлены простым белком и относятся к поверхностным, т. е. располагающимся на мембранах.

2. Предполагается, что при взаимодействии ПТГ с рецептором клетки-мишени увеличивается проницаемость клеточной мембраны для кальция (кальциевые каналы) и кальций переходит из внеклеточной жидкости в клетку. Внутри клетки увеличивается количество свободного и биологически активного кальция.

3. В цитоплазме клетки находится специфический белок – кальмодулин. Его еще называют кальцийзависимым регуляторным белком, рецепторным белком. Каждая молекула кальмодулина имеет 4 рецептора (участка связывания с кальцием) [2].

До того момента, пока кальмодулин не связался с кальцием, он находится в неактивном состоянии. После связывания с кальцием кальмодулин переходит в активную форму, при этом пространственно изменяясь в форму α-спирали.

Кальмодулин может входить в состав некоторых ферментов в качестве структурной субъединицы. Комплекс Са-кальмодулин может связываться с ферментом и активизировать фермент.

Таким образом, образовавшийся активный комплекс Са-кальмодулин участвует в регуляции активности различных ферментов, соединяясь с ними и действуя как кофактор.

В настоящее время известно около 15 ферментов, которые прямо или косвенно (по-видимому, через кальмодулин) регулируются кальцием.

В клетке-мишени комплекс Са-кальмодулин активизирует фермент фосфодиэстеразу, который катализирует процесс быстрого разрушения цАМФ и, следовательно, прекращает биологическое действие ПТГ.

В клетке есть еще один кальцийзависимый фермент – Са-АТФ-аза, или «кальциевый насос», который после окончания биохимических процессов перекачивает кальций из клетки во внеклеточную жидкость. Кальмодулин при этом возвращается в неактивное состояние.

Таким образом, сам по себе ионизированный кальций не смог бы осуществить такие физиологические эффекты без присутствия кальмодулина.

Следовательно, кальций может опосредовать биологическое действие только через регуляторные белки (кальмодулин или кальмодулинподобные) [2, 3, 5, 8].

ПТГ относится к тем гормонам, которые взаимодействуют с поверхностными рецепторами на клетках-мишенях. Внутрь клетки ПТГ проникнуть не может. Следовательно, для осуществления действия ему нужны посредники, или «передатчики сигнала» с рецептора

внутрь клетки. В качестве таких «передатчиков» или вторичных мессенджеров выступают цАМФ, и, по всей видимости, ионы кальция.

Считаем необходимым и уместным здесь же коснуться вопроса о гипопаратиреозе.

Псевдогипопаратиреоз клинически характеризуется картиной гипопаратиреоза. Биохимически – гипокальциемией и гиперфосфатемией.

Функция ОЩЖ при псевдогипопаратиреозе не нарушена. Биологически активный ПТГ секретируется в большом количестве, однако, органы-мишени резистентны к гормону из-за какого-то дефекта на пострецепторном уровне. Это может быть частичная недостаточность G-белка/регуляторного/ в одной из 3-х его субъединиц, вследствие чего нарушается сопряжение между связыванием гормона с рецептором и активацией аденилатциклазы. Возможно, образование цАМФ в клетке идет нормально, но сам цАМФ в дальнейшем не обеспечивает метаболические реакции [2].

Механизм действия пептидных гормонов (на примере паратгормона, кальцитонина). Биологические эффекты действия паратгормона на органы-мишени (целевые органы)

К органам-мишеням относят:

• кости;

• почки;

• кишечник.

Для характеристики воздействия ПТГ на кости необходимо привести краткие сведения о строении костной ткани, особенностях ее физиологической резорбции и новообразования (ремоделирования).

Костная ткань состоит из:

• клеток (остеобласты, остеокласты, остеоциты);

• внеклеточной ткани (костного межуточного вещества). Это двухфазный материал: 35 % составляет органический матрикс и 65 % – неорганическое минеральное вещество.

Компактный слой кости состоит из пластинчатой костной ткани, которая располагается циркулярно вокруг кровеносных сосудов.

Концентрические пластины образованы параллельно ориентированными тонкими коллагеновыми волокнами.

Внутри кости располагается губчатый слой, который также состоит из пластинок, или трабекул (волокнистая или сетчатая костная ткань с относительно рыхло и беспорядочно расположенными волокнами), но они не образуют остеонов. В этой «сети» находятся кроветворная и жировая ткань, кровеносные сосуды.

На губчатую ткань приходится только 20 % общей костной массы, но 70 % общей поверхности костей. Благодаря большой поверхности губчатого слоя минеральный обмен в нем более активен, чем в компактном слое, поэтому нарушения минерального обмена обнаруживаются, прежде всего, в губчатом слое кости [2, 6, 8, 9].

Клетки костной ткани

Остеокласт (ОК) – клетка, способная разрушать кость и обызвествленный хрящ. ОК – это гигантская многоядерная клетка, которая относится, по всей видимости, к макрофагальной системе. Клетки подвижные, как правило, окружают тот участок кости, которому предстоит рассосаться. Живут от 2 дней до 3 нед.

ОК выделяют высокоактивную кислую фосфатазу, которая принимает участие в разрушении костного гидроксиапатита.

ОК обычно плотно прилегает к кости. Там, где ОК соприкасается с костью, образуется лакуна.

ОК выделяют в этом месте CO2, из которого образуется H2CO3. Угольная кислота подкисляет среду. Из ОК выделяется кислая фосфатаза, проколлагеназа (лизосомальные ферменты, которые растворяют коллагеновые волокна и основное межуточное вещество).

Из разрыхленного распадающегося органического матрикса выходят соли кальция, в основном фосфат кальция, поэтому PO4– (фосфат) считают парным ионом кальция.

Остатки органического матрикса кости и кристаллы неорганического матрикса

фагоцитируются ОК и растворяются.

Один ОК разрушает столько кости, сколько создают 100 остеобластов (ОБ) за это же время. При этом в крови увеличивается количество кальция и PO4–, которые затем экскретируются почками. Также в крови увеличивается количество продуктов распада органического матрикса кости, в частности, гидроксипролина, который затем экскретируется с мочой. Таким образом, концентрация гидроксипролина в моче служит маркером коллагенолиза в кости.

ОБ – клетка, созидающая костную ткань. ОБ имеют тонкие отростки, которыми они соединяются с соседними клетками и проникают в остеоид (гладкую новообразованную некальцифицированную костную ткань).

Один из основных продуктов жизнедеятельности ОБ – фермент щелочная фосфатаза. По уровню щелочной фосфотазы можно косвенно судить об активности ОБ.

Процесс резорбции костной ткани служит фактором активации ОБ. Активные ОБ заполняют лакуну (полость) новым органическим матриксом, или остеоидом.

ОБ синтезируют и выделяют в межклеточную среду белок коллаген, из которого образуются коллагеновые волокна, а из них, в свою очередь, костные пластинки [6, 8, 9].

Кроме того, ОБ продуцируют основное межклеточное вещество – протеогликаны (белок + мукополисахариды/или гликозаминогликаны).

Протеогликаны – это «студень», который заполняет пространство между клетками и коллагеновыми волокнами. Коллагеновые волокна + протеогликаны + неколлагеновые белки – это органический матрикс кости. На 95 % он состоит из белка коллагена.

Спустя 25–30 дней начинается процесс минерализации органического матрикса.

Под действием фермента фосфорилазы, который находится в ОБ и остеоцитах (ОЦ) молодой костной ткани, из гликогена и ионов фосфата образуется глюкозомонофосфат.

Под действием щелочной фосфатазы ОБ глюкозомонофосфат (глицерофосфат) распадается на сахара и фосфорную кислоту. Фосфорная кислота вступает в реакцию с CaCi2 и откладывается в остеоиде (первичной новообразованной костной пластинке) в виде фосфата кальция. Вместе с карбонатом кальция он откладывается в основном межуточном веществе и между коллагеновыми волокнами в виде мельчайших кристаллов фосфатно-карбонатной соли кальция – костного апатита или гидроксиапатита, неорганического компонента кости.

Таким образом, происходит минерализация (т. е. импрегнация) органического матрикса кости фосфатами и карбонатами кальция.

В процессе минерализации каждый 10-й ОБ оказывается замурованным в костном веществе, но уже в качестве ОЦ, который отростками связан с ОБ, оставшимися на поверхности костной пластинки [6, 8, 9].

ОЦ – одноядерная плоская клетка, происходит из ОБ. ОЦ замурован в минерализованную костную ткань. Там он контактирует с соседними клетками и ОБ, расположенными на поверхности, посредством отростков обменивается с ними информацией, участвует в транспорте внутри– и внеклеточных питательных веществ и минералов.

ОЦ окружен остеоцитарной полостью, т. к. вокруг ОЦ идет остеолиз (периостеоцитарный). При этом сначала рассасывается минеральное вещество, а затем органический матрикс – идет процесс остеоцитарной остеоклазии.

У здоровых людей 3–4 % остеоцитарных лакун находятся в состоянии резорбции. При секреции ПТГ этот остеолиз возрастает до 7–14 %, в такой же степени при недостатке витамина D.

Периостеоцитарная остеоказия – разрушение кости идет вслед за ее созданием. Это костная мини-перестройка.

Альтернирующие фазы резорбции, созидания, покоя служат для сохранения тонкой регуляции гомеостаза кальция и фосфора, в то время как ОБ и ОК ответственны за грубую его регулировку.

Итак, ПТГ действует на клетки костной ткани (ОБ, ОК и ОЦ). На какие конкретно – точно неизвестно [1, 4, 6].

Дело в том, что рецепторы к ПТГ обнаружены пока только на ОБ, а наличие их на ОК подвергается сомнению. Однако после введения ПТГ в среду, где находятся ОБ и ОК, в ОК

происходят резкие морфологические и функциональные изменения. В связи с этим была выдвинута гипотеза, согласно которой под влиянием ПТГ активизировавшиеся ОБ начинают вырабатывать активатор ОК – вырастает активность ОК.

Суммарный эффект ПТГ на кость сводится к следующему. При физиологических концентрациях ПТГ увеличивается активность ОК и (по всей видимости) ОЦ. Идет процесс физиологической резорбции костной ткани.

В свою очередь, процесс деструкции кости служит сигналом для повышения числа и активности ОБ, которые начинают синтезировать коллаген, протеогликаны. Увеличивается продукция щелочной фосфатазы, которая участвует в минерализации новообразованной костной ткани.

Таким образом, в физиологических концентрациях ПТГ оказывает на кость анаболический эффект, т. е. способствуя деструкции костной ткани, одновременно стимулирует процесс ее созидания. Тем самым ПТГ участвует в процессе физиологической перестройки кости, которая по-другому называется ремоделированием.

В избыточных количествах ПТГ оказывает на кость катаболический эффект. Процесс деструкции кости преобладает над ее образованием.

Это обусловливает потерю как минерального вещества кости, так и его органического каркаса, в котором оно откладывается.

В конечном итоге это приводит к развитию остеопороза в костях, выходу в кровь избытка кальция и фосфата, а также продуктов распада коллагена и протеогликанов [2].

Механизм действия паратгормона на почки

Специфические рецепторы к ПТГ были обнаружены в проксимальных и в дистальных канальцах почек. В проксимальных канальцах ПТГ тормозит реабсорбцию фосфата, в дистальных канальцах ПТГ также ингибирует обратное всасывание фосфата, т. е. оказывает фосфатурический эффект.

В проксимальных канальцах почек ПТГ тормозит реабсорбцию кальция, и кальций движется по направлению к дистальным канальцам. В дистальных канальцах ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция, следовательно, уровень кальция в крови повышается, в моче падает.

Суммарный результат действия паратгормона на клетки почечных канальцев

1. Повышение концентрации кальция в плазме крови.
2. Снижение концентрации PO_4^{-} в плазме крови.
3. Повышение концентрации PO_4^{-} в моче.
4. Снижение выведения кальция с мочой.

ПТГ, кроме того, увеличивает активность фермента 1-гидроксилазы, которая контролирует конверсию (превращение) малоактивного метаболита витамина D3 в его биологически активную форму – кальцитриол. Кальцитриол повышает реабсорбцию кальция в тонком кишечнике, способствует увеличению концентрации кальция в плазме крови [2, 4, 5, 6, 8].

Механизм действия паратгормона на слизистую тонкого кишечника

ПТГ, по-видимому, не оказывает прямого эффекта на транспорт кальция через слизистую кишечника, но, как уже было сказано выше, способствует образованию в почках биологически активного витамина D3 – кальцитриола, который усиливает всасывание кальция через слизистую кишечника в кровь.

Таким образом, ПТГ оказывает на тонкую кишку непрямое действие через витамин D3.

Итак, основное действие ПТГ – это поминутная регуляция гомеостаза кальция, что осуществляется путем прямого воздействия этого гормона на кости, почки и непрямого воздействия через витамин D3 на кишечник.

Основная цель действия ПТГ – не допустить развития гипокальциемии (!).

Несмотря на то, что в условиях гипокальциемии быстрее всего проявляется действие ПТГ на почки, самый большой качественный эффект дает воздействие на кости. Таким образом, ПТГ предотвращает развитие гипокальциемии, но эффект этот осуществляется за счет вещества

кости [2, 4, 5, 8].

Роль витамина D в гомеостазе кальция

Потребность в витамине D составляет:

1. У детей до 6 месяцев – 400 МЕ/сут.
2. У детей в 3 года – 600 МЕ/сут.
3. У детей старше 3 лет – 800 МЕ/сут.
4. У взрослых (за исключением периода беременности и лактации) – 100 МЕ/сут (2,5 мкг).

Организм человека получает витамин D в форме D3 и D2 из 2-х основных источников:

а) в небольшом количестве с некоторыми продуктами питания в виде витамина D3 (холекальциферола) – с яичным желтком, маслом, молоком, рыбьим жиром, и витамина D2 (эргокальциферола) растительного происхождения. Витамин D реабсорбируется в проксимальном отделе тонкой кишки.

б) однако большая часть витамина D, который используется в синтезе кальцитриола, образуется в мальпигиевом слое эпидермиса из провитамина 7-дегидрохолестерола. Эта реакция неферментативная и зависит от интенсивности ультрафиолетового облучения кожи (солнечного света) – реакция фотолиза.

Чем интенсивнее солнечное облучение кожи, тем активнее идет этот процесс. Чем «темнее» кожа, тем медленнее идет образование витамина D3.

Однако после облучения кожи уровень витамина D3 (холекальциферола) повышается лишь временно, т. к., вероятно, происходит его отложение в тканях. Имеется явно лимитирующий фактор, который предотвращает интоксикацию витамином D вследствие солнечного облучения.

С возрастом содержание 7-дегидрохолестерола в эпидермисе снижается, что может иметь прямое отношение к развитию отрицательного баланса кальция у стариков [2, 4, 6, 8].

Итак, главный источник витамина D в нашем организме не пища.

Витамины D2 и D3 как таковые не обладают биологической активностью, и, чтобы оказать физиологическое действие на органы-мишени, должны подвергнуться двум ферментативным гидроксилированиям.

Экзогенный и эндогенный витамин D в крови связывается со специфическим транспортным белком, который относится к α-2-глобулинам и называется D-связывающим белком. Он транспортирует витамин D в печень. В гепатоцитах витамин подвергается гидроксилированию по 25-му атому углерода (фермент 25-гидроксилаза).

Это первый и обязательный этап в образовании кальцитриола.

Продукт реакции 25-гидроксихолестерол /25/OH/ D3/ вновь поступает в плазму и соединяется с витамин-D-связывающим белком, который транспортирует его в почки.

В клетках эпителия проксимальных извитых почечных канальцев под действием фермента 1-α-гидроксилазы, которую стимулирует ПТГ, 25-гидроксихолестерол превращается в самый активный из природных метаболитов витамина D – в кальцитриол (гидроксилирование по 1-му атому углерода). Кальцитриол – это 1,25-дигидроксихолекальциферол.

Почкам отводится основная роль в активации витамина D. Учитывая первичный продукт, из которого образуется кальцитриол, и его действие в клетке (подобно другим стероидным гормонам он, проникая внутрь клетки-мишени, соединяется с ядерными рецепторами), кальцитриол по праву называют стероидным гормоном. Витамин D – это прогормон кальцитриола [2, 8, 9].

Механизм действия кальцитриола на уровне клеток-мишеней

Как оказалось, у кальцитриола очень большое количество клеток и органов-мишеней. Основными органами-мишенями, имеющими значение в обмене кальция, служат:

- тонкая кишка;
- костная ткань;
- почки.

Рецепторы к кальцитриолу находятся не на плазматических мембранах клеток, а в ядрах.

Следовательно, для осуществления своего биологического действия кальцитриолу необходимо войти внутрь клетки и соединиться с ядерными рецепторами, подобно другим стероидным гормонам.

Ядерные рецепторы к кальцитриолу связаны с хроматином ядра. Образовавшийся гормоно-рецепторный комплекс стимулирует транскрипцию генов и образование специфических мРНК. Далее возможно идет синтез определенных специфических белков. Это могут быть ферменты или неферментативные белки.

Влияние кальцитриола на слизистую тонкого кишечника

Конкретный механизм действия кальцитриола на уровне энтероцитов до конца не установлен.

Один из возможных механизмов заключается в том, что кальцитриол стимулирует образование в энтероците специфического кальцийсвязывающего белка, который переносит кальций из просвета кишечника в кровь. Этот белок получил название кальбиндина. Механизм обеспечивает усиление всасывания кальция в тонкой кишке, в связи с чем уровень кальция в крови повышается.

При более глубоком рассмотрении процесс идет так. Для переноса кальция через кишечную стенку требуется:

• захват кальция и перенос его через щеточную каемку энтероцита;

• транспортировка кальция через клетку (внутриклеточный транспорт);

• выброс кальция через базальную латеральную мембрану во внеклеточную жидкость (увеличивается активность Са-АТФ-азы, которая выбрасывает кальций во внеклеточную жидкость).

Не исключено, что кальцитриол активизирует один или более из этих этапов, точный механизм неизвестен.

Кальцитриол увеличивает всасывание фосфата в кишечнике, следовательно, уровень фосфата в крови повышается. Система транспорта фосфата в кровь не зависит от транспорта кальция. Кальций и PO4– в дальнейшем будут нужны для минерализации костей.

При недостаточности витамина D минерализация костей нарушается из-за слабого всасывания кальция и PO4– в тонкой кишке.

Почки: здесь центральную роль играет фермент 1-α-гидроксилаза, которая находится в митохондриях эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев [2].

Первичными стимулами для этого фермента служат сниженные показатели кальция и фосфора в сыворотке крови.

Гипокальциемия стимулирует повышение секреции ПТГ, который повышает активность почечной 1-α-гидроксилазы. Образовавшийся кальцитриол усиливает всасывание кальция в дистальных почечных канальцах (прямое действие кальцитриола), концентрация кальция в сыворотке крови повышается, плюс действие самого ПТГ на дистальные почечные канальцы, в результате увеличивается реабсорбция кальция (двойной эффект ПТГ и кальцитриола на всасывание кальция).

Таким образом, гипокальциемия косвенно стимулирует почечную гидроксилазу через ПТГ.

Гипофосфатемия (т. е. низкий уровень PO4– в сыворотке крови) оказывает прямое стимулирующее действие на почечную гидроксилазу и образование кальцитриола, который усиливает реабсорбцию PO4– в дистальных почечных канальцах, что приводит к повышению концентрации PO4– в сыворотке крови.

По всей видимости, кальцитриол стимулирует образование специфических белков-переносчиков в эпителии дистальных почечных канальцев, которые транспортируют эти ионы из просвета канальцев в сыворотку крови [2, 6, 9].

Механизм действия кальцитриола на кости

В отношении действия кальцитриола на костную ткань много противоречивых данных. Точный механизм действия до конца не изучен.

Если суммировать данные из разных источников, то механизм действия кальция на кости

можно представить следующим образом.

1. Кальцитриол усиливает всасывание кальция и PO4– в тонкой кишке. Эти ионы необходимы для минерализации кости. Таким образом, кальцитриол обеспечивает приток кальция и PO4– к костям, и в этом его анаболическое действие на кость.

2. Рецепторы к кальцитриолу обнаружены только у ОБ. Стимуляция их приводит к снижению синтеза коллагена.

3. У ОК рецепторы к кальцитриолу не обнаружены, но в его присутствии активность ОК и ОЦ увеличивается, что приводит к резорбции костной ткани – усиливается выход кальция и PO4– в кровь, т. е. идет процесс деминерализации кости.

Таким образом, ПТГ и кальцитриол действуют как синергисты в отношении мобилизации кальция и PO4– из костей, что приводит к повышению уровня кальция и PO4– в сыворотке крови.

4. В результате резорбции костной ткани под действием кальцитриола в кровь выходят кальций и PO4–, которые на следующем этапе перестройки кости (этап созидания костной ткани) понадобятся для ее минерализации.

5. Кальцитриол усиливает всасывание кальция и PO4– в дистальных почечных канальцах, тем самым сохраняя эти ионы для дальнейшего использования при минерализации костей.

6. Кальцитриол обеспечивает приток кальция к ОЦ в ту фазу, когда вокруг них идет периостеоцитарная минерализация остеоидного вещества [2, 4, 5, 6, 7].

Дефицит витамина D приводит к нарушению минерализации растущих костей (рахит) – кости не имеют нормальной жесткости (остеомаляция) – развиваются деформации скелета: выгнутые наружу голени, вывернутые внутрь колени, «четки» на ребрах, «птичья» грудь и т. д.

Избыток витамина D (в несколько раз превышающий норму), в дозах порядка 1000 МЕ, приводит к деминерализации костей, могут быть переломы костей, отложение кальция в мягких тканях, образование камней в мочевых путях.

Таким образом, важнейшая биологическая роль витамина D и его активных производных заключается в поддержании адекватного притока в организм кальция и фосфатов, что способствует сохранению необходимого количества минеральных веществ в костной ткани.

По всей видимости, во всех клетках-мишенях, в том числе и в клетках кости, кальцитриол стимулирует биосинтез кальцийсвязывающих белков, благодаря которым кальций аккумулируется клетками слизистой тонкого кишечника и клетками костной ткани. В интестинальных клетках и ОК, ОЦ он как бы подготавливает «почву» для реализации действия ПТГ, который стимулирует выход аккумулированного кальция клетки в кровь – возникает гиперкальциемия.

Механизм регуляции метаболизма и синтеза кальцитриола

Подобно другим стероидным гормонам, кальцитриол – объект жесткой регуляции по механизму обратной связи.

Низкое содержание кальция в пище и крови (гипокальциемия) приводит к повышению секреции ПТГ, который в свою очередь повышает активность фермента 1-α-гидроксилазы в почках. Дальнейший механизм образования кальцитриола известен (см. выше).

Установлено, что недостаток фосфатов в пище и крови (гипофосфатемия) также стимулирует повышение активности 1-α-гидроксилазы почек. Но гипофосфатемия более слабый стимул, чем гипокальциемия.

Считают, что концентрация фосфата в крови может оказывать прямое влияние на активность почечной 1-α-гидроксилазы, а следовательно, на скорость образования кальцитриола.

С другой стороны, кальцитриол служит важным ауторегулятором своего собственного продуцирования.

Повышенный уровень кальцитриола тормозит работу 1-α-гидрокси лазы почек, но активирует работу 24-гидрокси ла зы, в результате чего образуется побочный продукт (24, 25 /OH/2 D3), который лишен биоактивности.

Кроме того, установлено, что повышенный уровень кальцитриола повышает скорость разрушения (инактивации) печенью его предшественника – 25-гидроксихолекальциферола, тем

самым, приводя к снижению образования кальцитриола в почках.

Рецепторы к кальцитриолу обнаружены в паратиреоцитах островков щитовидной железы.

Показано, что кальцитриол вызывает повышение концентрации внутриклеточного кальция в паратиреоцитах и тем самым ингибирует секрецию ПТГ.

При длительной гипокальциемии кальцитриол способен тормозить пролиферацию паратиреоцитов, стремясь предотвратить гиперплазию паращитовидных желез (ПЩЖ) [2, 6, 11, 12, 13].

Недостаток кальцитриола, напротив, рассматривается как фактор стимуляции ПЩЖ (дефицит витамина D2, D3 приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемии и повышению секреторной активности паратиреоцитов). Видимо, длительный недостаток витамина D3 играет существенную роль в развитии первичного гиперпаратиреоза (ГПТ).

Таким образом, можно сделать вывод о существовании положительной прямой и отрицательной обратной связи в системе «секреция ПТГ – образование кальцитриола».

Кальцитонин

Кальцитонин (КТ) – это полипептид, состоящий из 32 аминокислот. Секретируется парафолликулярными (С-клетками) щитовидной железы (в небольшом количестве обнаруживается в ПЩЖ и тимусе).

Последовательность аминокислотных остатков в КТ различных животных неодинакова, но наиболее близка к человеческому структура КТ лосося. Препараты последнего обладают наибольшей фармакологической активностью (препарат миакальцик).

Основным стимулом секреции КТ считают повышенный уровень кальция в крови (гиперкальциемию). Секреция КТ усиливается только при значительной гиперкальциемии.

Ингибирующее действие на секрецию КТ оказывает повышенный уровень ПТГ.

Свое действие в регуляции кальциевого обмена КТ опосредует через органы-мишени кость и почки.

Действие КТ на кость опосредуется через цАМФ. Проявляется прямым угнетением активности ОК. При длительном и регулярном применении КТ с лечебной целью происходит уменьшение числа ОК. Тем самым КТ снижает резорбцию костной ткани, уменьшается распад органического матрикса кости и снижается выход кальция и PO_4^{3-} в кровь (гипокальциемия, гипофосфатемия).

Таким образом, КТ действует на те клетки костей, которые не служат мишенями для ПТГ [2, 6, 9, 10].

Действие КТ на почки. Рецепторы к КТ обнаружены на мембранах эпителиоцитов восходящей части петли Генле и в дистальных канальцах. КТ, действуя через аденилатциклазу, цАМФ, увеличивает экскрецию с мочой Ca, PO_4^{3-}, Na, K, Mg.

Таким образом, действие КТ на почки и кость синергично и ведет в конечном итоге к снижению концентрации кальция и PO_4^{3-} в крови.

Секреция КТ регулируется гастроинтестинальными гормонами APUD-системы (системы эндокринных клеток, обладающих способностью продуцировать биологически активные соединения, участвующие в регуляции жизненно важных функций организма), к которым принадлежат и С(К) – клетки.

Предполагают, что эндокринные клетки ЖКТ (в первую очередь гастринсекретирующие клетки желудка) изменяют свою секреторную активность в зависимости от количества кальция в принятой пище.

Кальций стимулирует выброс гастрина, который в свою очередь стимулирует секрецию КТ. Повышенная секреция КТ защищает организм от острой алиментарной гиперкальциемии. Каким образом?

Установлен факт торможения секреции гастроинтестинальных гормонов (в частности, гастрина) КТ.

Согласно одной гипотезе, повышение уровня КТ снижает секрецию гастрина, что приводит к снижению кислотности желудочного сока, и замедляется эвакуация желудочного

содержимого, а значит, снижается возможность всасывания кальция в тонкой кишке. Кроме того, КТ усиливает экскрецию кальция с желчью.

На сегодняшний день большинство исследователей, которые занимаются проблемами регуляции обмена кальция, склоняются к мысли, что КТ оказывает долговременное действие на обмен кальция, тогда как ПТГ принадлежит основная роль в «экстренной» поминутной регуляции уровня кальция [2, 4, 6, 8, 9].

Роль кальция в организме

Функции кальция в организме исключительно многообразны:

1. Кальций служит основным минеральным компонентом скелета.
2. Участвует в инициации мышечного сокращения за счет образования комплекса с кальцийсвязывающим белком тропонином С.
3. Участвует в проведении нервного импульса в нервно-мышечной передаче на уровне синапсов.
4. Регулирует проницаемость мембран нейронов и миоцитов.
5. Стимулирует многие секреторные и биосинтетические процессы в экзо– и эндокринных клетках.
6. Регулирует каталитическую активность многих ферментов.
7. Опосредует в качестве вторичного мессенджера (передатчика) эффекты ряда гормонов и нейромедиаторов.
8. Участвует в контактном узнавании клеток благодаря образованию кальциевых мостиков между мембранами соседних клеток.
9. Входит в состав мембраны клеток и обеспечивает стабильную форму клеток.
10. Стимулирует свертывание крови путем активации ряда стадий, обеспечивающих превращение протромбина в тромбин.
11. Регулирует окислительное фосфорилирование в митохондриях клеток.
12. При значительном снижении концентрации кальция в крови и тканевой жидкости возникают: дезинтеграция тканей, деформация клеток, нарушение проницаемости мембран, гиперактивность нейронов, спазм мышц (тетания), снижается свертываемость крови, размягчаются кости и т. д. [2].
13. При избытке кальция развиваются кальцификация мягких тканей, снижается окислительное фосфорилирование и т. д.

Поскольку многие биохимические и физиологические процессы зависят от кальция, это объясняет необходимость поддерживать его концентрацию в плазме крови и внеклеточной жидкости в очень узких пределах.

Концентрация ионов кальция в сыворотке крови и во внеклеточной жидкости – одна из самых жестких констант в организме. В норме колебания концентрации кальция редко превышают 2–3 %. Таким образом, наш организм обладает очень малой толерантностью к отклонениям уровня кальция от границ нормы.

Выше многие из функций кальция уже были освещены. Остановимся на функциях, которые еще не были рассмотрены, а именно:

- участие кальция в передаче возбуждения от клетки к клетке;
- участие кальция в передаче возбуждения от нервной к мышечной клетке;
- участие кальция в мышечном сокращении [2, 6, 9].

Роль кальция в межклеточной передаче возбуждения

Потенциал действия, вызванный деполяризацией пресинаптической мембраны, открывает в ней каналы для кальция. Кальций входит внутрь пресинаптического окончания и приводит к освобождению сотен квантов (порций) медиатора, который действует на постсинаптическую мембрану, способствуя передаче возбуждения химическим путем.

При низкой концентрации кальция во внеклеточной жидкости амплитуда потенциала действия на пресинаптической мембране небольшая. Поры для кальция открыты на пресинаптической мембране в небольшом количестве. Время от времени не происходит

высвобождения даже одного кванта (порции) медиатора, а для высвобождения одного кванта медиатора нужно 4 иона кальция. Следовательно, ослабляется процесс передачи возбуждения с пре– на постсинаптическую мембрану.

Избыток ионов кальция угнетает передачу возбуждения с прена постсинаптическую мембрану эффекторных клеток. Этим объясняется выраженная общая и мышечная слабость, быстрая мышечная утомляемость, которая развивается у больных с гиперпаратиреоидизмом.

Тогда почему же при гипокальциемии и при низком содержании кальция во внеклеточной жидкости у больных с гипопаратиреозом развивается повышенная нервно-мышечная возбудимость, клинически проявляющаяся тоническими и тонико-клоническими судорогами?

Выяснено, что один ион (в данном случае кальция) может регулировать активность каналов, проницаемых для другого иона.

Так, при снижении концентрации кальция во внеклеточной жидкости увеличивается проницаемость пресинаптической мембраны для ионов натрия. Натрий устремляется из внеклеточной жидкости внутрь пресинаптического окончания, а ионы калия – наружу. Активные калиевый и натриевый потоки приводят к возникновению разницы потенциалов по обе стороны пресинаптической мембраны. Мембрана деполяризуется, и генерируется нервный импульс, который передается на постсинаптическую мембрану мышечной клетки [2].

Роль кальция в регуляции мышечного сокращения

Сигнал от возбужденной мембраны мышечной клетки внутрь к ее миофибриллам передается поэтапно, ключевая роль в которых принадлежит кальцию.

Потенциал действия с клеточной мембраны поперечной трубочки распространяется на продольную трубочку (саркоплазматический ретикулум), что приводит к высвобождению кальция из цистерн во внутриклеточную жидкость.

Кальций связывается с белком тропонином (кальцийсвязывающий белок в мышечных клетках), который «сидит» на актиновой мышечной нити. При связывании с кальцием молекула тропонина деформируется так, что начинает «толкать» и продвигать актиновые нити между миозиновыми нитями, в связи с чем мышечная клетка сокращается.

После сокращения ионы кальция возвращаются кальциевым насосом (кальцийзависимая АТФ-аза) в цистерны саркоплазматического ретикулума. Происходит расслабление мышцы.

При гипокальциемии, как уже было сказано выше, усиливается поток ионов натрия внутрь пресинаптического окончания. Стимулы поступают к мышечной клетке с очень высокой частотой.

Уровень кальция внутри миоцита во время промежутков между импульсами остается очень высоким, т. к. кальциевый насос не успевает вернуть все ионы кальция в цистерны саркоплазматического ретикулума. При этом отдельные мышечные сокращения сливаются в одно устойчивое сокращение, которое называется тетанусом.

Итак, повышенная нервно-мышечная возбудимость при гипокальциемии имеет периферическое происхождение и локализуется на уровне нервно-мышечных синапсов (в основе лежит нарушенный электролитный баланс Ca/P и Na/K). Это ведет к универсальному нарушению проницаемости клеточных мембран нервных клеток и нарушению проницаемости в области синапсов [2, 3].

Патофизиология кальциевого обмена (эндокринологические аспекты)

Гипопаратиреоз

Причиной его обычно служит:

• удаление или повреждение ОЩЖ при операциях на шее;

• в некоторых случаях – аутоиммунная деструкция ОЩЖ;

Биохимические признаки заболевания:

1. Сниженный уровень кальция крови и повышенный уровень PO4– в крови. Содержание неорганического фосфора в сыворотке крови в норме 0,65–1,29 ммоль/л (у детей 1,29– 2,26 ммоль/л). У больных с гипопаратиреозом в половине случаев уровень неорганического фосфора не превышает верхнюю границу нормы. Тем не менее уровень фосфора в крови надо

определять натощак, многократно.

2. В моче уровень кальция снижается – качественная реакция Сулковича на наличие кальция в моче отрицательна. Метод основан на осаждении кальция оксалатами. Количество PO4– в моче снижается (норма 29–42 ммоль/сут). Однако из-за значительных колебаний величины этого показателя диагностическая ценность его невелика.

По течению и характеру клинических особенностей гипопаратиреоз может протекать в явной (манифестной) форме, а может в виде скрытой (латентной) тетании.

Выявить скрытую (латентную) тетанию можно постукиванием по двигательному нерву (симптом Хвостека – механическое раздражение лицевого нерва), что приводит к тоническому сокращению (подергиванию) лицевых мышц. В норме такое раздражение подпороговое.

Для выявления скрытой тетании можно провести гипервентиляционную пробу: гипервентиляция приводит к повышению pH крови, развитию алкалоза, который усиливает связывание свободного кальция с белком, снижается уровень ионизированного кальция – развивается «гипервентиляционная тетания» [11–14].

Основные клинические проявления гипопаратиреоза: склонность к тоническим судорогам из-за повышенной нервно-мышечной возбудимости, судороги могут быть в мышцах верхних и нижних конечностей, в дальнейшем в процесс вовлекаются мышцы лица, жевательные мышцы, мышцы туловища. В тяжелых случаях судороги могут развиться в межреберных мышцах, диафрагме. Особенно опасен ларингоспазм, который может привести к смертельному исходу от затянувшейся асфиксии.

Спазм желудка и кишечника сопровождается различными диспепсическими явлениями (спастическими болями в животе, рвотой, затрудненным глотанием, пилороспазмом).

Часто встречаются вегето-сосудистые нарушения в виде парестезий, сердцебиения, аритмий.

Характерны изменения со стороны глаз. Наиболее характерна катаракта как следствие гипокальциемии и дистрофии хрусталика.

Больных беспокоят сильные загрудинные боли из-за спазма венечных сосудов.

Характерны трофические изменения кожи (сухость, шелушение, наклонность к экземе), ломкость и выпадение волос, ломкость ногтей, облысение, седина, размягчение зубов, истончение зубной эмали.

Медикаментозное лечение гипопаратиреоза

Основной метод – назначение препаратов кальция или препаратов витамина D внутрь. При лечении гипопаратиреоза необходимо устранить гипокальциемию, не допуская гиперкальциемии. Конечная цель лечения – поддерживать уровень общего кальция в сыворотке в пределах 2,1–2,4 ммоль/л при экскреции кальция < 10 ммоль/сут.

Препараты кальция для приема внутрь эффективны даже при тяжелой гипокальциемии, если не нарушено всасывание кальция в тонкой кишке. Их назначают по 3–7 г в сутки в пересчете на кальций, в несколько приемов.

Препараты кальция без препаратов витамина D обычно назначают на короткий срок, хотя в некоторых случаях монотерапия препаратами кальция позволяет длительно поддерживать нормальный уровень кальция в сыворотке. Препараты кальция выбирают эмпирически.

Дозы препаратов витамина D зависят от причины гипокальциемии.

1. При нарушениях минерализации костной ткани (например, при остеомаляции) назначают максимально переносимые дозы витамина D. После достижения лечебного эффекта дозу уменьшают, чтобы не вызывать гиперкальциемию.

2. Необходимость в препаратах кальция снижается при использовании активных форм витамина D, например кальцитриола или α-кальцидола. В таких случаях достаточна диета с высоким содержанием кальция. При лечении эргокальциферолом или холекальциферолом обычно требуются препараты кальция.

3. Поскольку кальцитриол – высокоактивный препарат, иногда бывает трудно подобрать его дозу при сочетании с препаратами кальция.

4. При выборе препарата витамина D надо учитывать его активность, время начала и прекращения действия, а также длительность лечения, необходимого для нормализации уровня

кальция [4].

Гиперпаратиреоз

Первичный ГПТ обусловлен, как правило аденомой ПЩЖ, гиперплазией ПЩЖ или раком ПЩЖ. Вторичный ГПТ представляет собой адаптационный или компенсаторный процесс в ответ на длительную гипокальциемию, и может развиться вследствие почечной недостаточности (почечная форма) или вследствие нарушения всасывания кальция и PO4– на уровне тонкой кишки по различным причинам (кишечная форма вторичного ГПТ).

Обе формы приводят к вторичному компенсаторному повышению секреции ПТГ и гиперплазии ПЩЖ. Основным стимулом для гиперсекреции ПТГ служит гипокальциемия [8, 9, 11].

Биохимические критерии ГПТ:

1. Гиперкальциемия и гипофосфатемия. Причем повышен общий и ионизированный кальций крови.

2. В моче, несмотря на усиленную реабсорбцию кальция в дистальных почечных канальцах, из-за гиперкальциемии весь кальций не реабсорбируется, поэтому развивается гиперкальцийурия (ценный диагностический признак ГПТ).

Если задача состоит в количественном определении кальцийурии за 24 ч, то в течение 3 дней перед исследованием пациенту не рекомендуют есть сыр, пить молоко. Трехдневная диета перед исследованием должна содержать около 150 мг кальция в день.

Обычно экскреция кальция с мочой за сутки составляет 50– 150 мг (100–200 мг).

При ГПТ секреция кальция с мочой обычно превышает 200 мг/сут.

Качественная проба Сулковича у здоровых (+), (++), при ГПТ (+++), (++++).

При длительно текущем заболевании по мере потери организмом кальция уровень его в крови может понижаться и даже достигать субнормальных цифр. Нормальное или даже пониженное содержание кальция в крови не исключает диагноз ГПТ.

Повышение уровня кальция в крови может быть неустойчивым, поэтому определять кальций крови необходимо несколько раз (!).

Одновременно нужно проверить содержание белка в сыворотке крови, чтобы исключить гипокальциемию, обусловленную гипопротеинемией [6, 11].

Гипофосфатемия при гиперпаратиреозе

Так же как и уровень кальция, содержание фосфора надо исследовать натощак и многократно (!). Во внимание принимается самый низкий показатель фосфора. В моче отмечается гиперфосфатурия.

Для диагностики ГПТ, особенно его костных форм, рекомендуется определять активность щелочной фосфатазы в плазме крови, уровень которой, как правило, повышается.

Норма варьирует в разных методах:

1. Метод Кинг – Армстронга: 3–14 усл. ед.

2. По Шлыгину, Михлину: 20–30 усл. ед.

3. По Бесси – Лоури: у взрослых – 0,8–2,3 ед., у детей – 2,8–6,7 ед. (у детей при нормальном росте костей активность щелочной фосфатазы, как правило, выше, чем у взрослых).

При костных поражениях с увеличением количества и активности ОБ уровень щелочной фосфатазы растет.

При ГПТ усиливается экскреция с мочой продукта распада коллагена – гидроксипролина (который в данном случае служит маркером усиленного коллагенолиза).

Клиническая картина ГПТ из-за многоплановости действия ПТГ отличается исключительным многообразием.

У некоторых больных преобладает поражение определенных органов. Это привело к необходимости выделить клинические формы ГПТ:

- костную (40–50 %);
- почечную;
- абдоминальную;

• с преобладанием нервно-психических расстройств [2, 11].

Первыми проявлениями обычно бывают общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Преимущественно беспокоит слабость и боль в ногах (трудно ходить, вставать со стула, утиная походка, разболтанность в суставах).

Ранним признаком ГПТ служит жажда и полиурия со снижением удельного веса мочи. В основе лежит снижение чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону из-за повреждения канальцев массивной кальцийурией, в связи с чем снижается реабсорбция воды и натрия в почечных канальцах, расшатываются и выпадают здоровые зубы (в основе – остеопороз челюстей и деструкция твердых пластинок альвеол), появляются боли в стопах, в области трубчатых костей. Развиваются патологические переломы, деформация грудной клетки, таза, позвоночника, рук и ног. Из-за компрессионных переломов позвонков больные уменьшаются в росте (на 10–15 см и более) [2, 11].

Выделяют 3 вида гиперпаратиреоидного поражения костей (остеодистрофии):

1. Остеопоротическое – распространенное с равномерной зернистостью, мелконоздреватым рентгеновским рисунком. В перспективе истончение кортикального слоя костей, образование костных кист.

2. Педжетоидный тип – в черепе на фоне остеопороза встречаются участки перестройки с пятнистым склерозом.

3. Фиброзно-кистозная форма (классическая) – в костях образуются кисты, иногда в виде «мыльных пузырей». Они содержат гигантские клетки и фиброретикулярную ткань с гемосидерином – «бурые опухоли».

Среди почечных проявлений кроме полиурии и гипоизостенурии развивается нефрокальциноз – отложение солей кальция в канальцах из-за гиперкальцийурии и щелочной реакции мочи (т. к. ПТГ усиливает всасывание ионов водорода), и нефрокалькулез (как правило, двусторонний с коралловидными камнями) с наклонностью к частым почечным коликам и многократному отхождению камней.

На этом фоне нередко присоединяется вторичный пиелонефрит. Все это может привести к развитию почечной недостаточности.

Со стороны ЖКТ: избыток ПТГ стимулирует активность гастрина, в связи с чем характерны органические поражения в виде пептических язв, чаще в двенадцатиперстной кишке, склонных к кровотечениям, частым обострениям, рецидивам.

Нередко встречается панкреокалькулез, панкреокальциноз, панкреатит.

Со стороны психики проявления многообразны. У одних больных может быть депрессия, у других психомоторное возбуждение, характерны раздражительность, плаксивость, сонливость днем.

Лечение гиперпаратиреоза

Если первичный ГПТ проявляется симптомами гиперкальциемии, единственный способ лечения – хирургический. Если ГПТ протекает бессимптомно, приходится выбирать между хирургическим вмешательством и медикаментозным лечением.

Главные недостатки медикаментозного лечения: невозможность прогнозировать течение болезни, невозможность предупредить прогрессирующую потерю массы костей, возрастание риска переломов.

На совещании по ГПТ, проведенном Национальным институтом здоровья США в 1991 г., были приняты следующие рекомендации.

• Если нет противопоказаний, предпочтительный метод лечения первичного ГПТ – хирургическое вмешательство. Оно показано в первую очередь больным моложе 50 лет.

• Медикаментозное лечение может быть назначено больным старше 50 лет с умеренной гиперкальциемией, нормальной или незначительно сниженной массой костей и нормальной или незначительно нарушенной функцией почек.

Хирургическое лечение

Показания:

1. Клинические проявления гиперкальциемии.

2. Концентрация общего кальция в сыворотке на 0,25– 0,4 ммоль/л превышает норму,

установленную в данной лаборатории для данной возрастной группы.

3. Гиперкальциемические кризы в анамнезе (например, на фоне дегидратации или сопутствующих заболеваний).

4. Снижение клубочковой фильтрации более чем на 30 % по сравнению с нормой, установленной в данной лаборатории для данной возрастной группы.

5. Мочекаменная болезнь, подтвержденная рентгенографически.

6. Снижение массы костей более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы.

7. Суточная экскреция кальция больше 10 ммоль.

8. Возраст меньше 50 лет.

9. Невозможность длительного наблюдения за больным.

Радикальное лечение – удаление всех ПЩЖ с немедленной аутотрансплантацией части измельченной паратиреоидной ткани в мышцы предплечья. Паратиреоэктомия приводит к излечению в 90–95 % случаев. У большинства больных в 1–2-е сут после операции наблюдается бессимптомная гипокальциемия [2, 11].

Осложнения:

1. Синдром голодных костей – тяжелая преходящая гипокальциемия, обусловленная быстрым захватом кальция ОБ. Чаще всего встречается после операции у больных с тяжелой гиперкальциемией.

2. Стойкий гипопаратиреоз.

3. Повреждение возвратного гортанного нерва.

Паллиативное лечение. При гиперплазии или аденоме одной

железы удаляют только пораженную железу, проводят биопсию остальных желез. Паллиативные операции сложнее, чем радикальные, поскольку необходимо обеспечить нормальное кровоснабжение оставшихся желез. Поэтому эти операции должен проводить хирург, имеющий большой опыт лечения ГПТ.

Другие инвазивные методы лечения

Можно добиться излечения первичного ГПТ путем инъекции больших количеств рентгеноконтрастных средств в артерии, питающие ПЩЖ.

Применялось чрескожное введение этанола в аденому ПЩЖ под контролем УЗИ. Такое лечение сопровождалось различными осложнениями, в частности – повреждением возвратного гортанного нерва.

Медикаментозное лечение назначают после безуспешной операции, при противопоказаниях к операции или отказе больного от операции.

• Фосфаты (в пересчете на фосфор) назначают в дозах 0,5–3 г/сут. Иногда таким способом удается устранить гиперкальциемию и предупредить образование почечных камней из оксалата кальция и гидроксиапатита. Это лечение противопоказано при почечной недостаточности, концентрации общего кальция в сыворотке > 3 ммоль/л, дегидратации. Лечение фосфатами нередко повышает уровень ПТГ и может приводить к образованию почечных камней из фосфата кальция.

• Эстрогены в сочетании с прогестагенами или без них устраняют гиперкальциемию у женщин с первичным ГПТ в постменопаузе.

• Бисфосфонаты подавляют резорбцию кости. Для лечения гиперкальциемии при первичном ГПТ чаще всего применяют памидронат натрия. Однократное внутривенное введение 60–90 мг препарата позволяет нормализовать уровень кальция на срок до нескольких недель у 80–100 % больных [1, 3, 11].

Литература

Справочник Харрисона по внутренним болезням. М.: Практика, 2001.

Теппермен Дж. Эндокринология и метаболизм. М.: Мир, 1993.

Электронная библиотека «Гексал», 2003.

Brown E. M., Chen C. J. Calcium, magnesium and the control of PTH secretion. Bone Miner. 1989; 5: 249.

Brown E. M. Mutations in the calcium-sensing receptor and their clinical implications. Horm

Res. 1997; 48: 199.

Coe F. L., Favrus M. J. (eds). Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York: Raven, 1992.

Econs M. J. et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p 13. J. Clin. Invest. 1997; 100: 2653.

Mundy G. R. Calcium Homeostasis: Hypercalcemia and Hypocalcemia (2nd ed). London: Martin Dunitz, 1990: 1.

Pak C.Y.C. Metabolic bone disease. Semin Nephrol. 1992; 12: 77.

Pollak M. R. et al. Three inherited disorders of calcium sensing. Medicine (Baltimore). 1996; 75: 115.

Potts J. T. et al (eds): Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J. Bone Miner Res. 1991; 6 (Suppl 2): S1.

Rating D., Langhans C. D. Breath tests: concepts, applications and limitations. Eur. J. Pediatr. 1997; 156 (Suppl 1): S18.

Rowe P. S. Molecular biology of hypophosphatemic rickets and oncogenic osteomalacia. Hum. Genet. 1994; 94: 457.

Schipani E. et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 708.

Заболевания щитовидной железы

Синдром гипертиреоза

Гипертиреоз – симптомокомплекс, обусловленный гиперсекрецией тиреоидных гормонов. ДТЗ – заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции Т3, Т4 диффузно увеличенной щитовидной железой с последующим нарушением функционального состояния различных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой и ЦНС.

Этиологические факторы (наследственность, стрессорные и инфекционные воздействия, инсоляция) известны со времен Т. Кохера, ставшего в 1909 г. лауреатом Нобелевской премии за работы по щитовидной железе.

В последние 20 лет работы Вольпе и Маккензи позволили сформулировать концепцию ДТЗ как аутоиммунного заболевания, предрасположенность к которому ассоциируется с носительством определенных генов гистосовместимости (HLA B8, HLA DR3). В 15 % случаев у родственников больных ДТЗ выявляется то же заболевание, примерно у 50 % родственников имеются циркулирующие антитиреоидные антитела. Женщины болеют в 5–10 раз чаще, чем мужчины.

Таким образом, ДТЗ – это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся при врожденном дефекте иммунологического контроля.

Вольпе считает, что в основе патологии – дефект Т-лимфоцитов-супрессоров, при котором происходит экспрессия DR-антигенов на поверхности тиреоцита. Антигены служат своеобразным триггерным фактором аутоиммунного процесса.

Возможно образование запрещенных клонов Т-лимфоцитов, направленных против собственной щитовидной железы. Эти лимфоциты действуют на железу непосредственно, оказывая цитотоксическое действие, либо опосредованно – через В-лимфоциты, продуцирующие антитела. Уникальная особенность этих антител в их способности стимулировать функцию щитовидной железы. Данная фракция иммуноглобулинов получила названия LATS, LATS-протектор, TSI – тиреоидстимулирующие антитела. В активной фазе заболевания TSI определяются у 90 % больных ДТЗ.

Клинические проявления ДТЗ нередко сочетаются с поражением других органов, в первую очередь с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), претибиальной микседемой,

тиреоидной артропатией, реже – с СД 1-го типа, болезнью Аддисона, аутоиммунными поражениями печени и сосудов, болезнями крови.

Избыток тиреоидных гормонов при ДТЗ обусловливает развитие синдрома гипертиреоза, куда входит миокардиодистрофия («тире-отоксическое сердце»), для которой характерны синусовая тахикардия, мерцательная аритмия, экстрасистолия, высокое пульсовое давление, довольно быстрое, особенное у пожилых, развитие недостаточности кровообращения.

Затем следует поражение центральной и вегетативной нервной системы (хаотичная, непродуктивная деятельность, обусловленная сочетанием повышенной возбудимости на фоне ослабления памяти, снижение способности к концентрации внимания, быстрая истощаемость, головная боль, тремор пальцев вытянутых рук, а также всего тела), некоторые так называемые глазные симптомы (симптом Дальримпля – расширение глазных щелей с появлением белой полоски между радужной оболочкой и верхним веком, Грефе – образование белой полоски между радужной оболочкой и верхним веком при движении глазного яблока вниз, Кохера – то же при движении яблока вверх, Розенбаха – мелкий тремор вокруг век, Боткина – периодическое мимолетное расширение глазных щелей при фиксации взора), связанные с воздействием тиреоидных гормонов на вегетативную нервную систему. Большая часть этих изменений обусловлена самостоятельным аутоиммунным заболеванием – ЭОП (орбитопатия Грейвса – Базедова, злокачественный экзофтальм). В крови больных появляются антитела к ретробульбарным фибробластам, синтезирующим гликозаминогликаны, которые повышают гидрофильность ретробульбарной клетчатки, вызывают отек и экзофтальм.

Согласно принятой в России классификации, выделяют 3 степени ЭОП:

I – двоение отсутствует, имеется небольшой экзофтальм, припухлость век, ощущение песка в глазах, слезотечение;

II – двоение, ограничение отведения глазных яблок, парез взора кверху;

III – выраженный экзофтальм при наличии угрожающих зрению симптомов: неполное закрытие глазной щели, изъязвление роговицы, резкое ограничение подвижности глазных яблок, признаки атрофии зрительного нерва.

Нарушение иммунной системы лежит в основе так называемой претибиальной микседемы. Кожа передней поверхности голени становится отечной, уплотненной, пурпурно-красного цвета, бывают эритема и зуд. Частота патологии 2–3 %, обычно сочетается с ЭОП.

Возможно, аутоиммунный генез присущ и тиреоидной остеопатии с субпериостальными разрастаниями, наиболее часто выявляемой в метакарпальных костях.

Кроме того, избыток Т3 и Т4 обусловливает катаболический синдром (похудание, миопатия, иногда остеопороз), трофические нарушения (ломкость ногтей, онихолизис, выпадение волос), синдром поражения других эндокринных желез (надпочечниковая недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе, фиброзно-кистозная мастопатия, иногда с галактореей – у женщин, у мужчин – гинекомастия), тиреотоксический гепатит – при тяжелых формах заболевания.

У проживающих в местности с дефицитом йода гипертиреоз протекает с преимущественным выбросом Т3, что клинически проявляется приступами тахикардии или мерцательной аритмии при нормальном содержании Т4 в крови.

У пожилых больных, как правило, не бывает зоба, железа увеличена незначительно, понижен аппетит, нет типичных изменений со стороны кожи и глаз. У 13 % больных бывает эмоциональная лабильность, у 5,2 % – выраженная депрессия. В других случаях наблюдается только миопатия или лихорадка, или изолированные кардиальные нарушения.

Диагностика

Диагноз ДТЗ ставят на основании клинических симптомов и данных лабораторного исследования, в первую очередь – определения в крови Т3, Т4. Может применяться индекс свободного тироксина, он также увеличен.

Некоторые авторы рекомендуют определение антител к тиреоглобулину, микросомальным фракциям, особенно если речь идет о дифференциальном диагнозе с нетиреоидной патологией.

Для динамического наблюдения за размерами и морфологией щитовидной железы рекомендуется УЗИ, которое, однако, не всегда может заменить сканирование. Сканирование и УЗИ не являются методами диагностики собственно ДТЗ и используются по показаниям. В редких случаях может быть использован тест с тиролиберином.

При дифференциальной диагностике ЭОП и других поражений орбиты используют компьютерную томографию и УЗИ орбиты. При этом утолщение ретробульбарной мускулатуры выявляют даже при отсутствии клинических признаков ЭОП.

К числу заболеваний, сопровождающихся синдромом гипертиреоза, помимо ДТЗ, относится токсическая аденома (болезнь Плюммера), токсический многоузловой зоб (болезнь-синдром Marine – Lenhart), а также более редкие формы гипертиреоза – артифициальный, обусловленный приемом тиреоидных гормонов с целью симуляции или по косметическим соображениям, продукция тиреоидных гормонов эктопированной в яичник щитовидной железой (*struma ovarii*), фолликулярный рак щитовидной железы, гормонально-активные аденомы гипофиза, подострый тиреоидит, кордарон-индуцированный тиреотоксикоз, гипертиреоз, развивающийся на фоне приема йод-содержащих фармакологических и контрастных веществ, поливитаминов, бензиодарона.

Высокий уровень Т4 обнаружен у находящихся в тяжелом состоянии пожилых больных с выраженной декомпенсацией соматического заболевания.

Дифференциально-диагностическими признаками токсической аденомы являются: отсутствие экзофтальма, увеличение одной доли железы при пальпации, УЗИ и сканировании. Особенно показательна проба с внутримышечным введением тиреотропного гормона (ТТГ) и повторным сканированием (ранее не визуализирующаяся доля поглощает изотоп и четко изображается на сканограмме).

Лечение

Лечение ДТЗ складывается из использования тиреостатических препаратов, хирургического лечения с предшествующей подготовкой антитиреоидными средствами и лечения радиоактивным йодом.

В большинстве случаев лечение консервативное. В нашей стране больные получают лечение тиреостатическими препаратами (чаще Мерказолилом, реже Пропицилом). Тиреостатические препараты не только угнетают внутритиреоидный гормоногенез, но и влияют на иммунные показатели (клеточный иммунитет), а пропицил изменяет и периферическую конверсию Т4, приводя к образованию биологически неактивного «реверсивного» Т3.

Средняя доза Мерказолила составляет 30–40 мг/сут, при тяжелой форме (поражение сердца, печени) – до 60 мг/сут. Обязателен контроль уровня лейкоцитов 1 раз в неделю, при развитии лейкопении препарат временно отменяют (на 2–3 дня). Кроме того, при тяжелой форме часто добавляют преднизолон по 40–60 мг через день (альтернирующая схема) для купирования аутоиммунного процесса.

Стратегия лечения ДТЗ тиреостатиками неодинакова в разных странах, но при правильных показаниях длительное (около 1,5–2 лет) консервативное лечение при использовании стартовых высоких доз (Leclere L.) с последующим режимом «блокада-замещение», т. е. подключением малых доз L-тироксина при достижении эутиреоза, позволяет добиться длительной ремиссии более чем у 60 % больных.

Если болезнь развивается в течение I триместра беременности, рекомендуется использовать пропилурацил в минимально эффективных дозах (300 мг/сут в качестве стартовой и 50–150 мг/сут – в качестве поддерживающей дозы). Поскольку Пропицил не содержится в грудном молоке, грудное вскармливание не противопоказано.

Основанием для оперативного лечения служат большие размеры зоба (объем железы 30 мл и более), тяжелые формы ДТЗ, непереносимость тиреостатических препаратов, отсутствие стойкого эффекта от их применения, стойкая лейкопения.

В качестве предоперационной подготовки используются тире-остатические препараты и β-блокаторы (пропранолол, метопролол, атенолол). При их непереносимости, а также для ускорения достижения эутиреоза и в комплексном лечении ЭОП применяют плазмаферез. В среднем эутиреоидное состояние наступает через 3–6 нед.

Использование раствора йодида калия (по 5 капель в день) в качестве предоперационной подготовки предложил еще Плюммер на основании эмпирического наблюдения, свидетельствовавшего об уменьшении васкуляризации железы и, следовательно, об облегчении проведения хирургического вмешательства под влиянием этого лечения. Сейчас необходимость использования йодида калия подвергается сомнению, однако 40 % хирургов в Европе пользуются этим методом.

Ранее некоторые авторы отрицали необходимость применения β-блокаторов перед операцией, считая, что их влияние на сердечно-сосудистую систему может маскировать недостаточную компенсацию тиреотоксикоза. Теперь известно, что эти препараты влияют на активность 5-дейодиназы и активируют превращение Т4 в биологически неактивный «реверсивный» Т3.

Для уменьшения зобогенного эффекта и васкуляризации железы предложено включать в предоперационную подготовку небольшие дозы тиреоидных гормонов.

У больных с признаками ЭОП рекомендуют использовать преднизолон в комплексе с радиоактивным йодом.

Использование радиоактивного йода в нашей стране ограничено возрастом больных (старше 45 лет), чаще метод используется при рецидиве тяжелого токсического зоба. В то же время в США применение 131-го йода рассматривают как оптимальный метод лечения больных старше 24 лет.

При тяжелом ДТЗ и отсутствии выраженных повреждений миокарда йод вводят одномоментно в дозе 80–120 мкК на 1 г массы железы. Лишь при больших размерах железы и сопутствующей кардиальной патологии рекомендуется достижение эутиреоза до начала лечения 131-м йодом, затем лечение прекращают на 5–7 дней, вновь определяют захват йода щитовидной железой и проводят сканирование, а доза йода повышается до 120–150 мкК/г.

После лечения 131-м йодом гипотиреоз наблюдается в 80 % случаев, после операции – в 40 %, после лечения тиреостатиками – в 3–5 %.

Тиреотоксический криз

Показано, что средний уровень гормонов при кризе не отличается от такового вне криза. Важно, что при кризе уменьшается связывание тиреоидных гормонов и увеличивается количество свободных форм Т3 и Т4. Можно предположить, что для каждого больного существует индивидуальный уровень гормонов, нарушающий их равновесие, а также рецепторов к ним и рецепторов к катехоламинам. По мнению других авторов, в основе криза – увеличение аффинности к катехоламинам под влиянием триггерного механизма (инфекция, хирургический стресс, острое заболевание).

Первым этапом выведения больного из тиреотоксического криза должно стать применение глюкокортикоидов (ориентировочно по 50 мг гидрокортизона гемисукцината через каждые 4 ч, начальная доза – 100 мг внутривенно капельно в течение 30 мин).

Обязательно использование тиреостатических препаратов, предпочтение отдается пропицилу, который не только тормозит биосинтез тиреоидных гормонов, но и препятствует конверсии Т3 и Т4.

Введение β-блокаторов оправдано с позиций повышенной аффинности β-рецепторов, однако описаны случаи отека легких вследствие их отрицательного инотропного действия. Пропранолол (Индерал, Анаприлин) вводится по 1–2 мг внутривенно медленно или по 40–60 мг внутрь через каждые 6 ч.

В качестве седативного препарата рекомендуется фенобарбитал, который ускоряет метаболизм и инактивацию Т4 путем его связывания с тироксинсвязывающим глобулином.

Непрерывно проводится дезинтоксикационная терапия, суммарное количество переливаемой жидкости (0,9 % р-р хлорида натрия, 5 % р-р глюкозы) может достигать около 3 л/сут. Введение неорганического йода одни авторы рекомендуют, другие признают бесполезным.

Лечение ЭОП базируется на достижении эутиреоза (развитие гипофункции железы нежелательно). Некоторые авторы считают необходимым экстирпацию железы или ее деструкцию с помощью больших доз радиоактивного йода с последующей пожизненной

заместительной терапией L-тироксином. Рекомендуется возвышенное положение головы для уменьшения периорбитальных отеков. Используют глюкокортикоиды в дозах 40–60 мг/сут. При неэффективности применяют облучение орбиты (обычно 2000 рад дробно в течение 2 нед). При угрозе зрению используется декомпрессия орбиты, удаление дна и латеральной стенки, что позволяет уменьшить экзофтальм на 5–7 мм. Мышечный фиброз иногда приводит к контрактуре век и двоению, что может быть устранено косметическими операциями. Больные ДТЗ нуждаются в пожизненном наблюдении у эндокринолога.

Синдром гипотиреоза

Гипотиреоз – это синдром, обусловленный снижением действия Т4 и Т3 на ткани-мишени. Поскольку Т4 и Т3 влияют на рост и развитие организма и регулируют многие внутриклеточные процессы, гипотиреоз приводит к многочисленным системным нарушениям. Принято различать первичный, вторичный и периферический гипотиреоз. Первичный гипотиреоз вызван врожденными или приобретенными нарушениями структуры или секреторной функции тиреоцитов. Причины вторичного гипотиреоза – заболевания аденогипофиза или гипоталамуса. Периферический гипотиреоз чаще всего обусловлен резистентностью тканей-мишеней к Т4 и Т3, вызванной генетическими дефектами рецепторов Т4 и Т3.

Распространенность гипотиреоза среди всего населения составляет 0,5–1 %, среди новорожденных – 0,025 % (1:4000), а среди лиц старше 65 лет – 2–4 %.

Клиническая картина

Нервная система. Нарушение памяти, заторможенность, депрессия, парестезия (иногда обусловлены «туннельными» нейропатиями, например, синдромом запястного канала), атаксия и снижение слуха, замедление сухожильных рефлексов.

Сердечно-сосудистая система. Брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца, ослабление сердечной мышцы, перикардиальный выпот, низкая амплитуда зубцов и уплощение или отсутствие зубца *Т* на ЭКГ (электрокардиограмме). Нарушения работы сердца приводят к отекам. При рентгеноскопии обнаруживают кардиомегалию. Как показывает ЭхоКГ, кардиомегалия обусловлена перикардиальным выпотом.

Желудочно-кишечный тракт. При гипотиреозе часты запоры. Встречается ахлоргидрия, нередко в сочетании с аутоиммунным гастритом. Асцитическая жидкость, как и другие серозные выпоты при гипотиреозе, содержит большое количество белка.

Почки. Снижение экскреции воды может быть обусловлено гипонатриемией. Почечный кровоток и клубочковая фильтрация снижены, но уровень креатинина в сыворотке нормальный.

Система дыхания. Вентиляторные реакции на гипоксию и гиперкапнию ослаблены; при тяжелом гипотиреозе из-за гиповентиляции альвеол и задержки CO2 может возникнуть тяжелая гиперкапния. В плевральном выпоте содержится много белка.

Опорно-двигательный аппарат. Артралгия, выпот в полостях суставов, мышечные спазмы, ригидность мышц. Уровень креатин-фосфокиназы в сыворотке может быть очень высоким.

Кровь. Может быть анемия, обычно нормоцитарная. Наличие мегалобластов указывает на сопутствующий аутоиммунный гастрит.

Кожа и волосы. Кожа сухая, холодная, желтоватая (из-за накопления каротина), не собирается в складки, на локтях шелушится (симптом «грязных локтей»). Накапливающиеся в коже и подкожной клетчатке гликозаминогликаны, главным образом гиалуроновая кислота, вызывают задержку натрия и воды. Это приводит к развитию микседемы (характерных слизистых отеков). Лицо одутловатое, с грубыми чертами. Оволосение тела скудное, волосы теряют блеск. Часто наблюдается выпадение наружной трети бровей (симптом Хертога).

Нарушения половой функции у женщин. Характерны меноррагии, часто на фоне ановуляторных циклов. У некоторых больных менструации скудные или прекращаются из-за ослабления секреции гонадотропных гормонов. У девочек может наблюдаться задержка

полового развития или изолированная задержка менархе. Из-за ослабления ингибирующего действия тиреоидных гормонов на секрецию пролактина возникает гиперпролактинемия, приводящая к галакторее и аменорее.

Рост и развитие. У детей наблюдается задержка роста. Эпифизарные зоны роста остаются открытыми. Задержка роста при гипотиреозе обусловлена не только дефицитом Т4 и Т3, но и дефицитом соматотропного гормона (СТГ) (поскольку секреция СТГ регулируется тиреоидными гормонами).

Обмен веществ и энергии. Обычно наблюдается гипотермия. Замедление распада липопротеидов (из-за снижения активности липопротеидлипазы) приводит к гиперлипопротеидемии с повышением уровня холестерина и триглицеридов. Поэтому гипотиреоз обостряет наследственные дислипопротеидемии. Несмотря на отсутствие аппетита у больных, часто отмечается прибавка в весе (но ожирение нехарактерно).

Щитовидная железа. Увеличение щитовидной железы у детей младшего возраста с гипотиреозом указывает на нарушение синтеза Т4 и Т3. Зоб у взрослых больных с гипотиреозом вызван хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.

Диагностика

Как правило, для установления диагноза гипотиреоза достаточно определить общий Т4, свободный Т4 и ТТГ в сыворотке.

Тиреотропный гормон. Если при нормальном общем Т4 базальный уровень ТТГ находится у верхней границы нормы (4–10 мЕ/л), это указывает на снижение секреторного резерва щитовидной железы. Уровень ТТГ, равный 10–20 мЕ/л, свидетельствует о более тяжелой дисфункции щитовидной железы, хотя уровень общего Т4 и в этом случае может оставаться нормальным. Если же на фоне нормального или пониженного уровня общего Т4 базальный уровень ТТГ превышает 20 мЕ/л, диагноз первичного гипотиреоза не вызывает сомнений.

Поскольку повышение уровня ТТГ – весьма чувствительный маркер первичного гипотиреоза, измерение ТТГ считается лучшим способом выявления этого заболевания при массовых обследованиях населения. Однако на практике нередко определяют общий Т4 или свободный Т4, поскольку эти методики гораздо дешевле.

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипотиреоза

1. При вторичном гипотиреозе нарушена функция аденогипофиза или гипоталамуса. Поэтому снижены концентрации не только Т4, но и ТТГ. В некоторых случаях (особенно при заболеваниях гипоталамуса) уровень ТТГ нормальный, но его гормональная активность снижена. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще всего опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла (обусловленное гиперплазией тиреотропных клеток аденогипофиза) выявляется и при первичном гипотиреозе. У таких больных размеры турецкого седла нормализуются после лечения тиреоидными гормонами.

2. Проба с тиролиберином.

• У здоровых взрослых концентрация ТТГ в сыворотке через 30 мин после внутривенного введения протирелина повышается не менее чем на 5 мЕ/л (у мужчин старше 40 лет – не менее чем на 2 мЕ/л). Максимальная концентрация ТТГ после стимуляции тиролиберином у здоровых женщин достигает 30 мЕ/л, у здоровых мужчин – 20 мЕ/л.

При первичном гипотиреозе секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной концентрации ТТГ: чем выше базальный уровень ТТГ, тем выше уровень ТТГ после стимуляции тиролиберином. Поэтому нет необходимости проводить пробу с тиролиберином для подтверждения диагноза первичного гипотиреоза у больных с высоким базальным уровнем ТТГ и клиническими признаками заболевания. Усиленная секреторная реакция на тиролиберин подтверждает диагноз легкого или умеренного гипотиреоза в тех случаях, когда базальная концентрация ТТГ близка к верхней границе нормы или слегка повышена.

• При вторичном гипотиреозе, обусловленном заболеванием гипофиза, секреторная реакция на тиролиберин отсутствует или сильно снижена. Если прирост концентрации ТТГ после стимуляции тиролиберином нормальный, но уровень ТТГ достигает максимума не через 30 мин, а через 60 мин и более, можно заподозрить вторичный гипотиреоз гипоталамической природы.

3. Главные критерии диагноза вторичного гипотиреоза:

• общий Т4 на нижней границе нормы или ниже нормы;

• заболевание ЦНС;

• клинические признаки гипотиреоза;

• низкий базальный уровень ТТГ;

• подтверждение диагноза гипотиреоза у больных, получающих тиреоидные гормоны. Нередко тиреоидные гормоны ошибочно назначают лицам без гипотиреоза.

Самые частые причины неправильной диагностики гипотиреоза

1. При обследовании основное внимание было уделено жалобам больного (например, жалобам на утомляемость, прибавку в весе, нерегулярность менструаций), а не объективным показателям.

2. Не были проведены лабораторные исследования, подтверждающие диагноз гипотиреоза.

Если врач убежден в том, что диагноз гипотиреоза был ошибочным, он предлагает больному на некоторое время прекратить прием тиреоидных гормонов и после этого определить Т4 и ТТГ. Таким путем легко удается различить эутиреоз и первичный гипотиреоз.

Левотироксин отменяют за 5 нед. до исследования. Не стоит торопиться и проводить анализы через 1–2 нед. после отмены. Изменения уровней Т4 и ТТГ на этих сроках могут быть следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

Лечение

Лекарственные средства

1. Левотироксин – это синтетический Т4 (натриевая соль тироксина), средство выбора для заместительной гормонотерапии. Препарат обеспечивает стабильные уровни не только Т4, но и Т3.

2. Тироид – это экстракт из лиофилизированных щитовидных желез свиней и крупного рогатого скота, стандартизованный по содержанию йода. Соотношение Т4/Т3 примерно 4:1. По физиологической активности тироид в 1000 раз слабее левотироксина.

3. Лиотиронин – это синтетический Т3 (трийодтиронина гидрохлорид). Его обычно не применяют для длительной терапии. Его используют для кратковременного лечения, в случаях, когда требуется быстро отменить лечение на короткий срок, а также с диагностическими целями.

Комбинированные препараты для лечения гипотиреоза содержат: Тиреокомб – тироксин 70 мкг, трийодтиронин 10 мкг, йодид калия – 150 мкг; Тиреотом – тироксин 40 мкг, трийодтиронин – 10 мкг; Тиреотом форте – тироксин 120 мкг, трийодтиронин 30 мкг.

Лечение молодых больных. Стандартная замещающая доза левотироксина составляет 2–2,5 мкг/кг в сутки внутрь. По мнению ряда авторов, замещающую дозу можно назначить сразу. Надо объяснить больному, что его состояние будет улучшаться постепенно, в течение нескольких недель, а полного терапевтического эффекта (т. е. эутиреоза) можно ожидать через 2–3 мес.

Эффективность лечения оценивают по клиническим признакам и по результатам измерения общего Т4, общего Т3 и базального уровня ТТГ в сыворотке. Обычно общий Т4 нормализуется уже через несколько суток, а общий Т3 – через 2–4 нед. после начала лечения. Уровень ТТГ снижается до нормы через 6–8 нед. Если по истечении этого срока Т4, Т3 и ТТГ не нормализуются, увеличивают дозу левотироксина на 12–25 мкг каждые 2–4 нед. Добиваются улучшения состояния больного, исчезновения клинических признаков гипотиреоза и нормализации Т4 и ТТГ.

Лечение больных среднего возраста. Если нет сопутствующих заболеваний, назначают левотироксин в дозе 1,5–2 мкг/кг в сутки внутрь и лечат как описано выше. Больных с ИБС или хроническими заболеваниями легких, как правило, лечат по принципу «тише едешь – дальше будешь». Начинают с низких доз левотироксина (25–50 мкг/сут внутрь), затем постепенно увеличивают дозу (на 25 мкг в месяц), ориентируясь на клиническую картину. Выбор такой тактики лечения основан на следующих опасениях:

1. Быстрое восстановление эутиреоза сопровождается усилением анаболизма, увеличением потребности миокарда в кислороде и может вызвать обострение ИБС.
2. Поскольку миокард весьма чувствителен к тиреоидным гормонам, может возникнуть опасная тахикардия.

Лечение пожилых. Твердо придерживаются принципа «тише едешь – дальше будешь», исходя из того, что у всех пожилых больных имеется ИБС. Начинают с низких доз левотироксина (до 50 мкг/сут внутрь). Постепенно увеличивают дозу (на 25 мкг в месяц), пока она не составит 1,5 мкг/кг/сут. Затем дозу корректируют каждые 2 мес.

Таким образом, у больных без кардиальной патологии моложе 55 лет ориентировочная начальная доза для женщин 75–100 мкг в сутки, для мужчин – 100–150 мкг в сутки.

У больных с кардиальной патологией или старше 55 лет начальная доза равна 25 мкг в день. Увеличивают ее по 25 мкг с интервалом 2 мес. до нормализации уровня ТТГ в крови. При появлении или ухудшении кардиальных симптомов проводят коррекцию кардиотропной терапии.

Скрытый гипотиреоз

Этим термином обозначают состояние, при котором клинические признаки гипотиреоза отсутствуют, жалобы больных неопределенны, уровни общего Т4 и свободного Т4 нормальные, а базальный уровень ТТГ находится в диапазоне 5–20 мЕ/л. Многие эндокринологи в таких случаях назначают левотироксин, особенно если имеется гиперхолестеринемия.

Даже в отсутствие гиперхолестеринемии можно провести пробный курс заместительной гормональной терапии в расчете на то, что самочувствие больного улучшится, у него прибавятся силы, снизится вес, нормализуется функция ЖКТ. При этом предполагается, что уровень Т4 до лечения недостаточен для поддержания эутиреоза (даже если Т4 находится в пределах нормы).

Некоторые врачи не назначают левотироксин при бессимптомном гипотиреозе и предпочитают наблюдать за больными, проверяя функцию щитовидной железы каждые 4–6 мес. В таких случаях заместительную гормональную терапию начинают, когда на фоне дальнейшего повышения уровня ТТГ снижается уровень Т4 и появляются четкие клинические признаки гипотиреоза.

Ишемическая болезнь сердца, хирургические вмешательства и гипотиреоз

Хорошо известно, что гипотиреоз вызывает гиперлипопротеидемию, но роль нелеченного гипотиреоза как фактора риска ИБС не доказана. Иногда у больных с тяжелой коронарной недостаточностью одновременно имеется и нелеченный гипотиреоз. В таких случаях ангиографию и коронарное шунтирование, если они показаны, следует проводить до начала лечения тиреоидными гормонами, чтобы снизить риск тяжелой интраоперационной тахикардии. Кроме того, после коронарного шунтирования больные лучше переносят тиреоидные гормоны. Если у больного нет тяжелой ИБС, перед плановой операцией лучше добиться эутиреоза. Неотложные операции откладывать из-за гипотиреоза не следует.

Гипотиреоидная кома

Это конечная стадия нелеченного гипотиреоза.

Клиническая картина: гипотермия, брадикардия, артериальная гипотония, гиперкапния

(из-за гиповентиляции альвеол), слизистые отеки лица и конечностей (микседема), характерные изменения кожи, симптомы поражения ЦНС (спутанность сознания, заторможенность, ступор или кома). Иногда наблюдаются задержка мочи или динамическая кишечная непроходимость.

Гипотиреоидная кома может возникнуть при любой форме гипотиреоза. Чаще всего гипотиреоидную кому провоцируют сопутствующие заболевания, в частности инфекции или инсульт, а также прием транквилизаторов.

Другие причины: переохлаждение, травма, кровопотеря, инфаркт миокарда, гипоксия, гипогликемия.

Без лечения умирают почти все больные.

Интенсивная терапия (500 мкг левотироксина внутривенно в течение 1 ч) резко уменьшает смертность. Такая доза левотироксина составляет примерно половину нормального общего содержания Т4 в крови. В дальнейшем вводят левотироксин внутривенно по 100 мкг/сут, лечат сопутствующее заболевание и проводят общие лечебные мероприятия. Слишком быстрое согревание больного не рекомендуется, т. к. оно может вызвать вазодилатацию и артериальную гипотонию. Если у больного имеется ИБС, назначают меньшие дозы левотироксина.

Если есть подозрение на вторичный гипотиреоз или аутоиммунный полигландулярный синдром типа II, лечение начинают с введения гидрокортизона натрия сукцината (50–100 мг внутривенно струйно; суточная доза до 200 мг), поскольку левотироксин может вызвать острую надпочечниковую недостаточность.

Для лучшего усвоения материала решите тестовый контроль и клинические задачи.

Тестовый контроль № 1 (заболевания щитовидной железы)

Тестовый контроль № 1

1. Какой синдром проявляется увеличением размеров щитовидной железы, пучеглазием, исхуданием, тахикардией, повышением АД?

а) гипотиреоз

б) гипертиреоз

в) гипокортицизм

г) гиперкортицизм

2. Для какого синдрома типичны сухая, морщинистая, холодная, утолщенная кожа, анемия, сужение глазных щелей, утолщение губ, языка, запоры, брадикардия, гипотермия?

а) гипотиреоз

б) гипертиреоз

в) гиперфункция гипофиза

г) гипофункция передней доли гипофиза

3. При каком синдроме наблюдаются выпадение ресниц, бровей, усов, волос на голове, массивные плотные отеки?

а) гипотиреозе

б) гипертиреозе

в) гиперфункции гипофиза

г) гипофункции гипофиза

д) хронической надпочечниковой недостаточности

4. При какой патологии кожа гладкая, теплая, нежная на ощупь, с гипергидрозом?

а) гипотиреоз

б) гипертиреоз

в) гиперфункция гипофиза

г) гипофункция гипофиза

д) СД

5. Проявлением какой патологии являются психическое возбуждение, неуравновешенность, быстрота смены настроения, постоянное беспокойство?

а) гипотиреоза

б) гипертиреоза
в) гиперфункции гипофиза
г) гипофункции гипофиза
д) альдостеромы
6. Назовите наиболее точный метод оценки функции щитовидной железы:
а) определение КТ сыворотки
б) определение йода, связанного с белками
в) сканирование щитовидной железы
г) определение в крови тиреоидных гормонов
д) УЗИ
7. Какие изменения тиреоидного статуса характерны для гипертиреоза?
а) снижение ТТГ сыворотки крови и повышение уровня тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)
б) нормальное содержание ТТГ и снижение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови
в) повышенное содержание ТТГ и снижение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови
г) нормальное содержание ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крови
8. Какие изменения тиреоидного статуса характерны для гипотиреоза?
а) снижение ТТГ сыворотки крови и повышение уровня тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)
б) нормальное содержание ТТГ и снижение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови
в) повышенное содержание ТТГ и снижение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови
г) нормальное содержание ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крови
9. Для гипертиреоза характерны все симптомы, кроме одного:
а) увеличения объема щитовидной железы
б) тахикардии
в) пучеглазия
г) похудания
д) гипотермии
10. Какой симптом не характерен для гипотиреоза?
а) выпадение волос
б) запоры
в) брадикардия
г) анемия
д) гипергидроз

Клинические задачи по теме «Заболевания щитовидной железы»

Задача № 1

Больная 38 лет предъявляет жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца, резкую слабость, похудание, раздражительность. Одышка при ходьбе, чувство жара в теле, отеки на ногах.

Больна 3 года, лечилась неоднократно в кардиологическом отделении по поводу перебоев в работе сердца, но без удушья. Эффект лечения нестойкий.

Объективно: кожа влажная, теплая, бархатистая, экзофтальм, положительный симптом Мари. Пальпируется увеличенная до IV степени по Николаеву (II ст по ВОЗ) плотноватая, безболезненная щитовидная железа. В легких – везикулярное дыхание. ЧСС 114 уд./мин, пульс 98 уд./мин, аритмичный. АД 160/50 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, аритмичные. Язык чистый, живот мягкий, умерено болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4–5 см, пастозность голеней.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача № 2

Больная 35 лет на протяжении 5 лет лечится по поводу аменореи. Периодически больную беспокоят головные боли. Последний год отмечает прибавку в весе, запоры.

При осмотре: кожные покровы бледные, сухие, щитовидная железа не увеличена. В легких везикулярное дыхание. ЧСС 60 уд./мин. АД 130/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Светлые выделения из молочных желез. Язык влажный, чистый, отпечатки зубов по боковой поверхности. Живот мягкий, безболезненный.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача № 3

Больная 30 лет обратилась с жалобами на быструю утомляемость, резкую слабость, похудание менее чем за 2 мес. на 10 кг при сохранении аппетита, плаксивость, сердцебиение. Больна в течение 6 мес. Лечилась седативными препаратами без улучшения. Последние 3 мес. окружающие стали замечать увеличение передней поверхности шеи.

При осмотре больная взволнована, плачет, движения суетливы. Кожные покровы горячие, влажные, обычной окраски. Определяются положительные глазные симптомы, в позе Ромберга тремор вытянутых пальцев рук. Щитовидная железа увеличена до III степени по Николаеву, эластичная, безболезненная. ЧСС 120 уд./мин. АД 160/80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот спокойный. В легких везикулярное дыхание.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача № 4

Больная 40 лет жалуется на слабость, появление храпа во время сна, непостоянные головные боли, запоры, огрубение и осиплость голоса.

При объективном исследовании: кожа сухая, бледная, плотные отеки в области глаз, щитовидная железа не пальпируется. В легких везикулярное ослабленное, хрипов нет. ЧСС 56 уд./мин. АД 160/100 мм рт. ст. Тоны сердца глухие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Язык влажный, чистый, отпечатки зубов по боковой поверхности.

Общий анализ крови: Hb 96 г/л, эр. 2 300 000, ЦП = 0,7, лейкоформула без особенностей, СОЭ 38 мм/ч. Холестерин крови 6,8 ммоль/л, глюкоза крови 4,6 ммоль/л, ТТГ 16,6 мкМЕ/л (норма до 5 мкМЕ/л).

ЭКГ: снижение вольтажа зубцов, отклонение электрической оси сердца влево.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Сахарный диабет

Сахарный диабет – эндокринное заболевание, обусловленное абсолютной и/или относительной инсулиновой недостаточностью. Под абсолютной инсулиновой недостаточностью подразумевается сниженная секреция инсулина. Относительная характеризуется потерей разной степени чувствительности инсулинзависимых тканей к биологическому действию инсулина.

Диагностика СД основывается на результатах исследования гликемии. Если уровень гликемии натощак при повторном исследовании превышает 6,7 ммоль/л, может быть установлен диагноз СД.

По критериям ВОЗ, диагноз СД устанавливается с использованием орального теста толерантности к глюкозе, когда прием натощак 75 г глюкозы через 2 ч вызывает гипергликемию более 11,1 ммоль/л.

Если в оральном тесте толерантности к глюкозе гликемия натощак не превышает 6,7 ммоль/л, через 2 ч после приема глюкозы выше 7,8, но не более 11,1 ммоль/л, тогда такое состояние называют нарушенной толерантностью к глюкозе. Далеко не во всех случаях

нарушенная толерантность к глюкозе переходит в дальнейшем в СД: толерантность к глюкозе может восстановиться или остаться нарушенной на неопределенно долгое время.

Оральный тест толерантности к глюкозе нецелесообразно проводить:

• когда натощак определяется высокая гипергликемия;

• у больных с острыми заболеваниями или на постельном режиме;

• у больных, получающих диуретики, пропранолол, фенитоин, глюкокортикоиды, эстрогены или контрацептивные средства.

Классификация

Большинство больных СД болеют так называемым первичным, эссенциальным СД, который разделяется на 2 типа: инсулинзависимый СД (1-го типа) и инсулиннезависимый СД (2-го типа).

Когда СД вызван заболеваниями или веществами, поражающими эндокринный аппарат поджелудочной железы или инсулиновые рецепторы, то такой диабет носит название вторичного или симптоматического.

СД, развившийся во время беременности, называют диабетом беременных.

Вторичный (симптоматический) СД встречается при патологии эндокринной системы:

1. Болезнь или синдром Иценко – Кушинга (хронический избыток кортизола).
2. Акромегалия (избыток гормона роста).
3. Феохромоцитома (ФХЦ – опухоль, которая продуцирует в избытке катехоламины).
4. Синдром Конна (первичный гиперальдостеронизм). Под влиянием альдостерона уменьшается уровень калия, а он необходим для утилизации глюкозы.
5. Глюкагонома (опухоль из L-клеток островков Лангерганса). Больные истощены, с язвами на конечностях.
6. Вторичный панкреатический диабет: после удаления поджелудочной железы, при раке панкреас (тела и хвоста).
7. Болезнь накопления железа (гемохроматоз). Железа всасывается больше, чем нужно, и оно поступает в печень, поджелудочную железу, кожу: темная кожа, серого цвета, увеличенная печень, СД.

Выделяют 3 степени тяжести диабета.

К диабету **легкой степени** относят те формы заболевания, где компенсация обменных нарушений (в частности, нормогликемия) поддерживается одной диетой, в анамнезе не было случаев кетоза. Могут быть начальные проявления осложнений диабета (диабетическая ангиопатия, обратимая нейропатия, микроальбуминурическая стадия нефропатии).

Таблица 6. Отличия между сахарным диабетом 1-го и 2-го типов

Признаки	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Возраст начала болезни	До 30 лет	После 40 лет
Масса тела	Дефицит	Ожирение
Начало болезни	Острое	Постепенное
Сезонность заболевания	Осень-зима	Нет
Течение	Лабильное	Стабильное
Кетоацидоз	Выражен	Не характерен
Биохимия крови	Высокая гипергликемия, кетоновые тела	Умеренная гипергликемия, кетоза нет
Состав мочи	Глюкоза и ацетон	Глюкоза
Инсулин и С-пептид плазмы	Снижены	В норме, часто повышены, снижены при длительном течении
Антитела к клеткам островков	Выявляются у 80–90 % в первые недели заболевания	Отсутствуют
Иммуногенетика	HLA DR3-B8, DR4-B15, B15	Не отличается от здоровой популяции
Таблетированные сахароснижающие препараты	Неэффективны	Эффективны

При диабете **средней тяжести** нормогликемия поддерживается только благодаря приему сахароснижающих препаратов (таблетированных или инсулина); редко возникающий кетоз (на фоне стресса) легко устраняется диетой и адекватной заместительной терапией. Выражены осложнения диабета, но не инвалидизирующие больного (диабетическая ретинопатия, протеинурическая стадия нефропатии, стойкие проявления нейропатии без нарушения функции органов).

Тяжелый диабет определяется инвалидизирующими больного специфическими осложнениями диабета в развернутой стадии, к которым относятся:

• трудно устраняемый длительный, рецидивирующий кетоз или частые кетоацидотические состояния и комы;

• лабильное течение диабета со склонностью к частым гипогликемиям;

• пролиферативная стадия диабетической ретинопатии с нарушением остроты зрения;

• диабетическая нефропатия с явлениями почечной недостаточности;

• висцеральная и/или периферическая нефропатия с нарушением функции органов;

• диабетическая стопа с трофическими нарушениями и, в частности, стопа Шарко;

• инвалидизирующие больного проявления диабетической макроангиопатии.

Биосинтез, секреция, регуляция и механизм действия панкреатических гормонов

Эндокринный аппарат поджелудочной железы (островок Лангерганса) секретирует два основных гормона: инсулин и глюкагон. Эти гормоны вырабатываются, соответственно, В (β) и А (α) клетками. Инсулин образуется из предшественника, проинсулина, который распадается на две молекулы – С-пептид и инсулин.

У здорового человека в сутки секретируется 40–50 ЕД инсулина. Основным естественным стимулятором секреции инсулина является глюкоза крови: когда она повышается над тощаковым уровнем, секреция инсулина стимулируется и наоборот, она падает при снижении гликемии. Однако и при низких значениях гликемии между приемами пищи секреция инсулина сохраняется, хотя и на минимальном уровне (базальная секреция), что имеет физиологическое значение.

Главная физиологическая функция инсулина заключается в депонировании в инсулинзависимых тканях (печени, мышцах и жировой ткани) энергетических субстратов, поступающих с пищей. Под действием инсулина стимулируется депонирование глюкозы в печени в виде гликогена, а в мышечной и жировой тканях активируется транспорт глюкозы через клеточную мембрану. Кроме того, инсулин подавляет катаболизм гликогена в печени, жира в адипоцитах и белка в мышечных тканях. Все это снижает постпрандиальную гликемию и способствует накоплению белков, жиров и гликогена в организме, которые расходуются между приемами пищи и в процессе голодания.

Глюкагон образуется из предшественника проглюкагона и его секреция, в противоположность инсулину, стимулируется при снижении гликемии, и подавляется при ее повышении. Основная физиологическая функция глюкагона заключается в активизации процессов доставки энергосубстратов из депо к тканям между приемами пищи. Он стимулирует продукцию глюкозы и кетоновых тел печенью, активируя гликогенолиз, глюконеогенез и кетогенез.

Методы исследования

Инсулин, глюкагон и С-пептид определяются радиоиммунологически. Поскольку С-пептид и инсулин секретируются β-клетками в равных количествах, то полагают, что концентрация С-пептида в плазме крови отражает секрецию инсулина.

Глюкоза в цельной крови натощак находится в пределах 3,5–6 ммоль/л, а в плазме или сыворотке ее уровень на 10–15 % выше и составляет 4–6,5 ммоль/л. Более точными методами определения глюкозы служат ферментные (на основе глюкозоксидазы или гексокиназы), а также калориметрический метод, где используется ортотолуидин.

В настоящее время разработаны специальные тест-полоски для определения гликемии в капиллярной крови («Глюкохром», например), которые, взаимодействуя с кровью, изменяют цвет в зависимости от уровня гликемии. В последние годы стали широко использоваться портативные аппараты для определения гликемии в домашних условиях («Ван тач профиль», «Смарт скан», «Эсприт», «АккуЧек» и др.)

Глюкозурия в норме отсутствует и определяется обычно с помощью специальных тест-полосок («Клинистикс», «Диастикс» и др.) с нанесенной на них глюкозоксидазой; полоска меняет цвет в зависимости от уровня глюкозы в моче.

Следует иметь в виду, что при снижении почечного порога для глюкозы, который составляет 160–180 мг % (9–10 ммоль/л), глюкозурия появляется даже на фоне нормогликемии (почечный диабет); при этом почечный диабет нередко сопутствуют длительно декомпенсированному СД. С другой стороны, у больных диабетом с почечной недостаточностью глюкозурия может отсутствовать на фоне высокой гипергликемии. В этой связи глюкозурия не считается надежным критерием компенсации диабета и используется с этой целью лишь у ограниченного числа больных диабетом.

Гликозилированный гемоглобин (син.: гликогемоглобин, гликированный гемоглобин, HbA1c), т. е. гемоглобин, необратимо связанный с глюкозой, отражает степень компенсации СД

в течении предшествующих 8–12 нед. В норме уровень гликогемоглобина составляет 5–8 %, и его повышение, например, более 10 % указывает на плохую компенсацию диабета в предшествовавшие 2–3 мес.

Таблица 7. Соответствие уровня гликозилированного гемоглобина (%) уровню среднесуточной гликемии (ммоль/л)

Гликозилированный гемоглобин	Среднесуточная гликемия
3	0,8
3,5	1,7
4	2,6
4,5	3,6
5	4,4
5,5	5,4
6	6,3
6,5	7,2
7	8,2
7,5	9,1
8	10
8,5	11
9	11,9
9,5	12,8
10	13,7
10,5	14,7
11	15,6

Кетонурия, т. е. кетоновые тела в моче (β-гидроксимасляная кислота, ацетоуксусная кислота и ацетон) в норме отсутствуют и обычно определяются с помощью таблеток «Ацетест», «Кетостикс» и «Кето-Диастикс».

Следует иметь в виду, что кроме диабета кетонурию могут вызвать голодание, высокожировая диета, алкогольный кетоацидоз, лихорадка и другие состояния, при которых активизируются процессы катаболизма.

Микроальбуминурия, т. е. скорость экскреции альбумина с мочой, в норме в ночной порции мочи не превышает 15 мкг/мин; значения 20–200 мкг/мин или выше указывают на раннюю стадию развития диабетической нефропатии.

Протеинурия в клинической практике нередко служит первым симптомом диабетической нефропатии. В норме она не должна превышать за сутки 30 мг.

Клиника собственно сахарного диабета

Симптомы неосложненного СД обусловлены, главным образом, инсулиновой недостаточностью, что проявляется **гипергликемическим синдромом** . Поскольку инсулин обладает анаболическим действием, то при его дефиците больные худеют, несмотря на компенсаторно повышающийся аппетит, достигающий иногда степени булимии («волчий голод»). Глюкозурия вызывает потерю жидкости и жажду (полиурия, полидипсия).

Наблюдаются 4 группы нарушений:

• метаболические нарушения углеводного обмена – гипергликемия, катаболизм белка,

катаболизм жира;

• полинейропатия, периферическая и автономная;

• микроангиопатия;

• макроангиопатия (атеросклероз).

Клинические проявления СД 1-го типа и СД 2-го типа имеют характерные отличительные особенности.

Инсулинзависимый СД , тип 1, обусловлен вирусным и/или аутоиммунным разрушением β-клеток и потому с самого начала болезни такие больные нуждаются в заместительной инсулинотерапии, откуда его название инсулинзависимого.

При инсулинзависимом СД часто находят специфические лейкоцитарные антигены, носители которых, вероятно, предрасположены к аутоиммунным заболеваниям. Но, вместе с тем, наследственность по СД обычно не отягощена.

Инсулинзависимым СД болеют до 10–20 % всех больных диабетом, и он обычно развивается в молодом возрасте, до 30–35 лет. У больных инсулинзависимым СД имеется склонность к развитию кетоза и кетоацидоза.

Инсулиннезависимый СД , 2-го типа связан с резистентностью инсулинзависимых тканей к биологическому действию инсулина, что приводит к гиперпродукции глюкозы печенью и нарушению ее утилизации тканями.

При СД 2-го типа имеется генетический дефект:

• дефект в самих β-клетках и периферических тканях;

• уменьшается чувствительность периферических тканей к действию инсулина;

• изменения в структуре инсулина.

Риск развития СД 2-го типа значительно повышает ожирение. При этом инсулина клеткам надо больше, а его рецепторов в клетках не хватает.

Развивается этот тип диабета обычно у полных лиц старше 35–40 лет. Им болеют до 80–90 % всех больных диабетом, и у многих больных отягощена наследственность по диабету.

При инсулиннезависимом СД не отмечается повышенной склонности к развитию кетоза или кетоацидоза. В начале заболевания уровень инсулина в крови повышен. Спустя несколько лет продукция инсулина падает, у больных появляется нужда в заместительной инсулинотерапии, т. е. развивается так называемый инсулинопотребный диабет 2-го типа.

У очень небольшого числа больных инсулиннезависимый СД развивается в молодом возрасте, до 20 лет, и тогда он носит название диабета взрослых у молодых (MODY).

Не всегда удается однозначно определить тип СД по клиническим проявлениям и даже лабораторным признакам, особенно когда он развивается после 30 лет. Тогда тип диабета определяется клиницистом с учетом преобладания у больного признаков, характерных для одного из его типов.

Острые осложнения сахарного диабета

Гипогликемический синдром (гипогликемия), связан с понижением гликемии до уровня, который запускает гормональные гомеостатические механизмы (адренергические) и/или сопровождается нейрогликопеническими симптомами. Гомеостатический симптомокомплекс связан с повышением уровня гормонов, активирующих симпато-адреналовую систему: адреналина, норадреналина, глюкагона, кортизола и СТГ.

Гомеостатическая реакция организма проявляется ярким симптомокомплексом, включающим потливость, сердцебиение, голод, тахикардию, тремор и общее возбуждение, который характеризует умеренно выраженную гипогликемию.

Нейрогликопенические симптомы сопутствуют обычно тяжелой гипогликемии и включают невозможность сконцентрировать внимание, беспричинную тревожность, бессвязную речь, головную боль, нечеткость зрения, эксцентричное поведение, локальные или генерализованные судороги, ступор и кому.

Для гипогликемии типично устранение симптомов после приема сладкой, содержащей рафинированные углеводы пищи (сахар, конфеты и др.).

Диагноз гипогликемии основывается на вышеуказанном симптомокомплексе, когда он

сочетается со снижением гликемии в цельной крови менее 40 мг% (2,5 ммоль/л) или указанный уровень гликемии определяется у таких больных натощак (т. е. после ночного голодания). Темп падения гликемии также определяет развитие гипогликемии: если у больного диабетом с высокой гликемией скорость ее снижения превышает 1 мг%/мин (0,06 ммоль/л/мин), симптомы гипогликемии могут проявиться и при уровне сахара крови, значительно превышающем 2,5 ммоль/л.

Выделяют три типа гипогликемии: индуцированную (обусловленную приемом сахароснижающих препаратов или алкоголя), постпрандиальную (в ответ на прием углеводов, у больных после гастрэктомии и идиопатическую) и тощаковую (связана обычно с эндокринопатиями: инсулинома, экстрапанкреатические опухоли, надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм; болезнями печени: острый печеночный некроз, гликогенозы; дефицит предшественников глюкозы в процессе неоглюкогенеза: голодание, гипогликемия беременных, уремия).

Цель лечения гипогликемии как синдрома – нормализация гликемии. Если больной в сознании, обычно достаточно приема пищи, содержащей рафинированные углеводы: стакана чая с 4 кусочками сахара, сока и любого сладкого напитка с добавлением конфет, сахара (за исключением тех, что приготовлены на основе сахарозаменителей или фруктозы) и т. д.

Когда больной без сознания (гипогликемическая кома), то внутривенно вводится 40–60 мл 40 % глюкозы (терапия выбора) в течении 1–3 мин; если в течение этого времени больной не приходит в сознание, то повторяют введение 50 мл 40 % глюкозы. После восстановления сознания прием богатой рафинированными углеводами пищи нужно начать немедленно.

После гипогликемии уровень сахара крови должен определяться в течение 12–24 ч каждые 2–4 ч, чтобы контролировать эугликемическое состояние.

При отсутствии глюкозы для внутривенного введения гипогликемия может купироваться внутримышечным или внутривенным введением 1 мг глюкагона (которым должны быть обеспечены все больные диабетом, получающие сахароснижающие препараты, устройство гипокит).

При гипогликемической также применяют стероиды и адреналин (только после введения глюкозы!).

Предотвращение повторных эпизодов гипогликемии связано, прежде всего, с установлением точного диагноза и устранением причины синдрома.

Гипергликемический синдром (гипергликемия) развивается вследствие инсулиновой недостаточности, ведущей, с одной стороны, к повышенной продукции глюкозы печенью, а с другой, к нарушению ее утилизации мышечной и жировой тканью. Клинически он начинает проявляться после превышения уровнем гликемии почечного порога для глюкозы 160–180 мг% (9–10 ммоль/л). Это ведет к экскреции глюкозы с мочой, что, в свою очередь, вызывает осмотический диурез, проявляющийся полиурией (частое и обильное мочеиспускание, превышающее в объеме 2–3 литра), а последняя ведет к полидипсии с симптомами сухости во рту, жажды. Когда полиурия не компенсируется полидипсией, наступает дегидратация организма с симптомами обезвоживания (сухость кожи и слизистых, снижение массы тела).

Резко выраженное обезвоживание организма, возникающее обычно после 7–14 дней осмотического диуреза, ведет к развитию так называемой **гиперосмолярной (некетонемической) комы** , которая чаще встречается при СД 2-го типа. Провоцируют эту кому пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, лекарственные препараты (мочегонные, глюкокортикоиды, фенитоин), парентеральное питание, диализ. При осмотре выявляют симптомы тяжелой дегидратации: сухость слизистых и кожи со снижением тургора, мягкие глазные яблоки. При лабораторном обследовании выявляется высокая гипергликемия более 33 ммоль/л, гиперосмолярность (более 320 мОсм/кг), азотемия (азот мочевины более 60–90 мг%) и отсутствует кетоз.

Главным в лечении является устранение обезвоживания, и поэтому в первые 8-10 ч может быть внутривенно введено до 4–6 л физиологического или гипотонического (0,45 %) раствора под контролем центрального венозного давления. В остальном лечение такое же, как и при диабетической кетоацидотической коме.

Диабетический кетоацидоз связан с накоплением в крови кетоновых тел (ацетона,

ацетоацетата и β-гидроксибутирата) на фоне выраженной инсулиновой недостаточности и гиперпродукции глюкагона. Клинические симптомы нарастают постепенно, в течение суток или нескольких дней, и вначале прогрессирует гипергликемический синдром, к которому присоединяется кетоацидотическое состояние с симптомами: тошнота, рвота, шумное глубокое дыхание с запахом ацетона во выдыхаемом воздухе, мышечные боли, боли в животе, сонливость и заторможенность, которые могут перейти в явную кому. При осмотре, кроме признаков дегидратации, выявляются тахикардия и гипотония.

Лабораторные признаки диабетического кетоацидоза: сывороточный бикарбонат снижается менее 15 мэкв/л, pH артериальной крови – менее 7,3, ацетон плазмы положителен в разведении 1:2 и более, уровень гликемии превышает 350 мг% (19,5 ммоль/л), гиперкалиемия, гиперфосфатемия, умеренная гипонатриемия, повышенный уровень азота мочевины и креатинина.

В состоянии кетоацидоза лечение проводится в следующих основных направлениях: устранение дегидратации, заместительная инсулинотерапия, коррекция электролитных нарушений, поиск и устранение причины (острое инфекционное заболевание, инфаркт, инсульт и др.), спровоцировавшей кетоацидоз.

Для устранения дегидратации обычно требуется ввести до 6–10 л жидкости за сутки. Больным с гипотонией вводится изотонический физиологический раствор, а в остальных случаях 0,45 % раствор NaCl, так как осмолярность плазмы обычно значительно повышена. При этом скорость введения жидкости должна быть высокой: 1000 мл/ч в первые 1–2 ч, в дальнейшем – 300–500 мл/ч в течение первых 24 ч. Скорость введения зависит от интенсивности мочеотделения, АД и циркуляторной реакции на большую водную нагрузку. Как только гликемия снизится до 13 ммоль/л, вместо физиологического раствора начинают вводить 5 % раствор глюкозы, поддерживая гликемию на уровне 13–14 ммоль/л, чтобы предотвратить трудно прогнозируемую гипогликемию и развитие отека мозга.

Предложен целый ряд схем инсулинотерапии диабетического кетоацидоза, но определяет успех лечения, главным образом, регулярное ежечасовое исследование гликемии с оперативной оценкой эффективности введения предшествующей дозы инсулина.

Используется для лечения только простой инсулин, предпочтительно человеческий. Вначале вводится струйно внутривенно простой инсулин в дозе 8–12 ЕД и одновременно начинают постоянное внутривенное введение инсулина со скоростью 6 ЕД/ч или точнее 0,1 ЕД/кг/ч. Раствор для внутривенного введения готовится из расчета 25 ЕД простого инсулина на 250 мл физиологического раствора. Постоянное внутривенное или ежечасное внутримышечное введение инсулина продолжают до тех пор, пока не нормализуется pH крови. Далее переходят на интенсивную болюсбазальную инсулинотерапию.

При отсутствии гиперкалиемии и сохраненном диурезе хлорид калия вводится в дозе 10–30 мэкв/ч в течение 2-го и 3-го часа лечения комы. Но если исходный уровень калия ниже 3,5 мэкв/л, то хлорид калия следует вводить немедленно, под контролем калиемии (не реже чем через каждые 2 ч) и ЭКГ.

Поскольку коме сопутствует и гипофосфатемия, то рекомендуется также вводить и фосфат со скоростью 5–10 ммоль/ч, контролируя при этом и уровень кальция каждые 4–6 ч, т. к. гиперфосфатемия вызывает гипокальциемию. Введение фосфата противопоказано при почечной недостаточности.

Введение бикарбоната натрия при кетоацидотической коме, как правило, противопоказано, т. к. вызывает парадоксальное снижение pH цереброспинальной жидкости, усугубляя проявления мозговой комы, и, кроме того, усиливает гипоксию тканей. Однако когда pH снижается ниже 7,1, что угрожает жизни больного, следует ввести 1–2 флакона бикарбоната натрия (содержащих 44 мэкв/50 мл), которые добавляются к 1 литру 0,45 % физиологического раствора и это количество вводится быстро, в течение часа. Такая терапия повторяется до тех пор, пока pH не повысится более 7,1.

Лактатацидоз (молочно-кислая кома) , редкий синдром, который связан с повышенным накоплением молочной кислоты (лактата) в крови (более 6 ммоль/л), которые вызывают гипоксию тканей, печеночную недостаточность или циркуляторный коллапс. Обычно лактатацидоз развивается у крайне тяжелых больных с инфарктом миокарда, сепсисом,

анемией, кровотечением или поражением печени. Описаны случаи развития лактатацидоза на фоне приема фенформина, особенно с нарушенным метаболизмом лактата или фенформина.

Основные симптомы лактатацидоза: выраженная гипервентиляция и нарушение сознания, которое постепенно переходит в глубокую кому. Гликемия умеренно повышена. Бикарбонат плазмы и pH снижены. Кетоновые тела в крови отсутствуют, а в моче могут быть слабо положительны, если больной длительное время не ел.

В отсутствии азотемии гиперфосфатемия служит достаточно надежным косвенным признаком лактатацидоза.

Прямо указывает на лактатацидоз уровень молочной кислоты, превышающий 6 ммоль/л (норма около 1 ммоль/л).

Лечение заключается в устранении, прежде всего, первопричины лактатацидоза, и проведении искусственной вентиляция легких с адекватной оксигенацией. При тяжелом ацидозе (pH менее 7,1) назначается бикарбонат натрия по той же схеме, что и при кетоацидотической коме.

Хронические осложнения сахарного диабета

К поздним осложнениям относятся ретинопатия, нефропатия, нейропатия, диабетическая стопа, дерматопатия, макроангиопатия, некоторые редкие инфекции. Они развиваются при любом типе СД. Главная их причина – неполная компенсация обменных нарушений.

Поздние сосудистые осложнения диабета разделяют на 2 категории: микроангиопатию и макроангиопатию.

Микроангиопатия – специфическое при СД поражение мелких сосудов (капилляров и прекапиллярных артериол), для которого характерно утолщение базальной мембраны капилляров. Микроангиопатия клинически проявляется ретинопатией, нефропатией. Кроме того, могут вовлекаться и мелкие сосуды сердца, что сопровождается развитием кардиомегалии и сердечной недостаточности при интактных коронарных сосудах.

Макроангиопатией называют атеросклеротическое поражение сосудов, которое при диабете прогрессирует заметно быстрее, чем у лиц без диабета.

Диабетическую ретинопатию разделяют на 2 основных типа: непролиферативную и пролиферативную.

Непролиферативная ретинопатия это ранняя стадия поражения сетчатки при диабете, характеризуется такими изменениями как микроаневризмы, точечные кровоизлияния, экссудаты и отек сетчатки. На этой стадии через ретинальные капилляры проникают в сетчатку белки, липиды или эритроциты. Когда в этот процесс вовлекается желтое пятно, зона с наибольшим числом клеток зрения, нарушается острота зрения.

Пролиферативная ретинопатия характеризуется прорастанием в сетчатку и стекловидное тело новых капилляров и фиброзной ткани. Это связано с окклюзией мелких сосудов сетчатки, что вызывает ее гипоксию; а это, в свою очередь, стимулирует рост новых сосудов. Вновь образованные сосуды обладают повышенной ломкостью, что и предрасполагает к кровоизлияниям. Зрение сохраняется до тех пор, пока не происходит кровоизлияния в стекловидное тело или отслойка сетчатки.

Лечение заключается в панретинальной ксеноновой или аргоновой лазерной фотокоагуляционной терапии, которая, снижая потребность сетчатки в кислороде, приостанавливает пролиферацию сосудов.

В случае повторяющихся в течение года кровоизлияний в стекловидное тело, проводят хирургическое удаление стекловидного тела (витрэкомия), что, в определенной степени, восстанавливает зрение.

Поскольку ранняя диагностика пролиферативной ретинопатии и ее немедленное лечение способствуют сохранению зрения, то у больных с длительностью диабета более 10 лет необходимо ежегодно планово исследовать глазное дно.

Выделяют 2 типа **катаракты при диабете** – субкапсулярную и сенильную. Субкапсулярная катаракта развивается преимущественно при СД 1 типа, иногда очень быстро и, как правило, на фоне высокой гипергликемии у больных с плохо компенсируемым СД. При

осмотре выявляются хлопьевидные (как «снежинки») образования, локализующиеся под капсулой хрусталика. Сенильная катаракта обусловлена склеротическими изменениями в ядре хрусталика.

Диабетическая нефропатия – в начальной стадии у больных СД проявляется гиперфильтрацией. В дальнейшем характер поражения почек при обоих типах диабета совпадает: утолщается базальная мембрана капилляров и мезангиум клубочков, что сопровождается повышенной клубочковой проницаемостью. Сначала развивается микроальбуминурия (при экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут), а затем и протеинурия (более 300 мг/сут).

Устойчивая протеинурия служит неблагоприятным прогностическим признаком при диабете, т. к. хроническая почечная недостаточность возникает обычно спустя 5 лет.

Артериальная гипертензия менее чувствительный показатель поражения почек и тесно связан со степенью альбуминурии и длительностью диабета.

Протеинурия 3–5 г/сут ведет к гипоальбуминемии и развитию отеков (нефротический синдром).

Азотемия отражает обширное поражение почек, при котором тяжелая уремия развивается спустя примерно 3–4 года.

Лечение нефропатии идет по следующим направлениям: компенсация диабета, нормализация АД, коррекция гиперлипидемии и замедление прогрессирования протеинурии.

Инфекция мочевых путей при диабете бывает нередко и требует соответствующего лечения (бессимптомная бактериурия).

Активное лечение артериальной гипертензии существенно замедляет развитие конечной стадии нефропатии. Наиболее эффективны и патогенетичны в этом отношении ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, периндоприл) – только они уменьшают альбуминурию, особенно на стадии микроальбуминурии. При непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или недостаточной их эффективности для лечения гипертензии есть арсенал гипотензивных препаратов, не ухудшающих почечный кровоток, и их комбинации, особенно метилдофа (Допегит), антагонисты кальция продленного действия (Кордафлекс-ретард), амлодипин (Стамло), агонисты имидазолиновых рецепторов ЦНС (моксонидин, рилменидин, физиотенз, цинт).

При хронической почечной недостаточности эффективность гемодиализа у больных СД весьма ограничена, прежде всего, ввиду быстрого прогрессирования макроангиопатии и развития инфаркта и инсульта. Имеется успешный опыт применения перитонеального диализа в амбулаторных условиях и в настоящее время он рассматривается как один из возможных перспективных методов лечения больных диабетической нефропатией, имеющий низкий процент осложнений.

Трансплантация почек часто дает хорошие результаты, и при наличии подходящего донора и отсутствии противопоказаний может быть методом выбора.

Диабетическую нейропатию делят на основные формы: периферическую, мононейропатическую, амиотрофическую и автономную.

Периферическая нейропатия обусловлена симметрической сегментарной демиелинизацией длинный нервных аксонов, это одно из наиболее частых осложнений диабета. Больные жалуются на ощущения жжения, онемения и покалывания, которые усиливаются по ночам. Нарушается тактильная чувствительность в виде носков и перчаток. Снижаются глубокие сухожильные рефлексы и вибрационная чувствительность. Постепенно присоединяются болевые ощущения. Интенсивность боли от умеренной до «простреливающей» и непереносимой, и обычно усиливающейся по ночам. Радикулопатию, сопровождающуюся болью в грудной клетке или в области живота бывает трудно отличить от инфаркта миокарда или острого живота.

Таблица 8. Дифференциальная диагностика диабетической полинейропатии и ангиопатии

Полинейропатия	Ангиопатия
Теплые ноги пациента	Холодные ноги пациента
Жалобы в состоянии покоя	Жалобы при физической нагрузке
Хорошо прощупываемый пульс на ногах	Отсутствие пульса на ногах
Отсутствие чувствительности	Чувствительность не нарушена
Выпадение рефлексов	Сохраненные рефлексы
Трофические изменения на ногах в местах сдавливания	Трофические расстройства в дистальных отделах
Допплеровская реограмма — в норме	Снижение кровотока в ногах

Для купирования болевого синдрома при диабетической нейропатии было предложено много фармакологических средств, включая обычные ненаркотические аналгетики, фенитоин или карбамазепин в противосудорожных дозах и амитриптилин в субантидепрессивных дозах (25–50 мг на ночь) в виде монотерапии или в комбинации с фторфеназином, 1 мг 3 раза в день. Но если 7–10 дней такого лечения не приносят облегчения, эти препараты следует отменить. Назначают препараты тиоктовой (α-липоевой) кислоты – Тиоктацид, Берлитион по 600 мг/сут, начиная с внутривенных инфузий. Эффективны водорастворимые препараты витаминов группы В (мильгамма-100, бенфогамма).

Не последнее место в лечении нейропатии занимает и хорошая компенсация обменных нарушений. Поскольку периферическая нейропатия служит одной из основных причин развития диабетической стопы, каждый такой больной должен быть обучен методам ее профилактики (см. ниже).

Мононейропатия связана с изолированным поражением одного нерва или нервного корешка (как правило, бедренного, седалищного, латерального бедренного кожного или 3-го черепного нервов). Предполагается, что мононейропатия обусловлена окклюзией сосуда, кровоснабжающего нерв.

Чаще всего больных беспокоят боли в области иннервации пораженного нерва. Диабетический паралич 3-го черепного нерва, проявляющийся птозом и офтальмоплегией, отличается от таких, прогностически более неблагоприятных заболеваний, как аневризма и тромбоз кавернозного синуса, тем, что при диабетической мононейропатии сохраняются зрачковые рефлексы на свет. Остро возникающая односторонняя опоясывающая боль в области грудной клетки или живота (радикулопатия) может симулировать опоясывающий лишай или острый живот.

Мононейропатия – прогностически благоприятное осложнение диабета. В большинстве случаев наступает спонтанное выздоровление в течение 3–18 мес.

Диабетическая амиотрофия проявляется обычно двусторонней атрофией и слабостью мышц ягодиц и бедер; реже поражаются мышцы плечевого пояса.

Амиотрофия не сочетается с болевым синдромом и, чаще всего, развивается у пожилых больных. Прогноз обычно благоприятный: через несколько месяцев у большинства больных наступает спонтанное выздоровление. Больных с амиотрофией желательно лечить инсулином даже в тех случаях, когда компенсация диабета достигается и таблетированными препаратами.

Это улучшает прогноз заболевания.

Автономная нейропатия проявляется ортостатической гипотонией, импотенцией, ретроградной эякуляцией, гипотонией мочевого пузыря, гастропарезом и диабетической диареей (табл. 9). Поражение блуждающего нерва сопровождается вначале снижением синусовой аритмии (потеря вариабельности интервала *RR* на ЭКГ), затем развивается синусовая тахикардия. Судомоторные нарушения (нарушения потоотделения) вызывают дистальный ангидроз (снижение потливости ладоней и стоп) и компенсаторно развивается центральный гипергидроз (повышенная потливость лица и туловища).

Диабетический нейропатический отек связан с симпатической денервацией сосудов. Автономная нейропатия, снижая активность симпатоадреноловой системы, маскирует ранние симптомы гипогликемии при диабете, что нередко ведет к непрогнозируемым быстро развивающимся тяжелым гипогликемиям на фоне инсулинотерапии. Лечение автономной нейропатии симптоматическое.

Таблица 9. Клиническая классификация диабетической автономной нейропатии (P. Kempler, 2002)

Форма	Симптомы
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертония, гиперчувствительность сосудов к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала *ST*, удлинение интервала *QT*, инверсия зубца *T*, псевдокоронарный подъем *ST*), кардиореспираторная остановка, отечный синдром, внезапная смерть.
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональная ахилия, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, дисбиоз кишечника (диабетическая энтеропатия), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчевыводящих путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром.
Урогенитальная	Атония мочеточников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища.
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение контроля ЦНС за дыханием, снижение выработки сурфактанта.

Форма	Симптомы
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения.
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нарушения эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, системы ренин-ангиотензин-альдостерон на ортопробу и изменения АД, нарушение адекватной секреции предсердного натрийуретического пептида.

Диабетическая стопа развивается вследствие диабетической нейропатии и периферической ангиопатии (сустав Шарко), которые способствуют повышенному травмированию стопы и кожной поверхности, образованию мозолей и инфицированных, плохо заживающих язв, остеопорозу и частым, обычно бессимптомным, переломам костей стопы.

Главное в лечении диабетической стопы – профилактика.

Больной должен ежедневно осматривать стопы, включая и подошвы (с помощью зеркала), чтобы вовремя обнаружить минимальные поражения кожи. Следует ежедневно менять носки и мыть ноги (не отмачивая!) теплой водой с мылом, тщательно вытирая полотенцем, особенно между пальцев. Смазывать сухую кожу увлажняющим кремом, не оставляя крем между пальцев. Состригать ногти по прямой, оставляя слегка выступающие с латеральной поверхности края, для профилактики «вросшего ногтя». Сухие мозоли аккуратно удаляются только морской губкой (но не бритвой или другими режущими инструментами!).

Обувь должна быть удобной и не тесной. Перед тем как надеть, ее всегда нужно осматривать и ощупывать изнутри на предмет обнаружения инородных тел.

Больной не должен курить, мыть ноги горячей или холодной водой, использовать согревающие грелки или лампы, класть ногу на ногу, носить сандалии и другую открытую обувь, особенно на пляже, носить обувь без носок, носить носки или чулки со швами или грубыми складками, а также со сдавливающими ногу тугими резинками.

Все сказанное должно быть тщательно разъяснено каждому больному с симптомами диабетической стопы. При возникновении нейропатической язвы стопы (и сохраненном кровоснабжении стопы) назначается антибиотикотерапия и постельный режим или, по крайней мере, резкое ограничиваются нагрузки на пораженную стопу, до тех пор, пока не наступит заживление раны, что нередко требует многих недель лечения.

Если трофические нарушения в области стопы обусловлены нарушением кровоснабжения (не прощупывается пульс на крупных артериях стопы), и консервативное лечение неэффективно, по возможности применяется пластика сосудов, а в остальных случаях ампутация или некрэктомия.

Дермопатия может проявляться коричневым изменением цвета, атрофией участков кожи обычно в области голеней («пятнистая голень»), что связывают с гликозилированием тканей или сосудистыми нарушениями.

Редкое осложнение диабета – **липоидный некробиоз** , который чаще поражает кожу

передней поверхности голеней и проявляется резким истончением кожи, через которую, как через папиросную бумагу, видны подкожные сосуды. Иногда пораженный участок изъязвляется. Лечение симптоматическое.

Инфекционные поражения в виде бактериурии, кандидозного эзофагита и кандидозного вагинита встречаются часто. Некоторые редкие инфекции наблюдаются практически исключительно при диабете, в частности, эмфизематозный холецистит, мукормикоз, злокачественный наружный отит и папиллонекроз почек.

Лечение собственно сахарного диабета

Основные цели лечения СД включают сохранение нормального стиля жизни; нормализация обмена углеводов, белков и жиров; предотвращение гипогликемических реакций; предотвращение поздних осложнений диабета; психологическая адаптация к жизни с хроническим заболеванием. Эти цели могут быть лишь отчасти достигнуты у больных диабетом, что обусловлено несовершенством современной заместительной терапии. Вместе с тем на сегодня твердо установлено, что чем ближе гликемия у больного к нормальному уровню, тем менее вероятно развитие поздних осложнений диабета.

Международная диабетическая федерация разработала критерии по оценке риска сосудистых осложнений.

Таблица 10. Терапевтические цели контроля сахарного диабета 2-го типа

Контроль глюкозы (ммоль/л)	Низкий риск	Макрососудистый риск	Микрососудистый риск
Самоконтроль глюкозы натощак (перед едой)	Менее 5,5	Более 5,5	Более 6,0
Самоконтроль глюкозы после еды (пик)	Менее 7,5	Более 7,5	Более 9,0
Глюкоза венозной плазмы натощак (перед едой)	Менее 6,0	Более 6,0	Более 7,0
Гликозилированный гемоглобин (%) (при норме до 6,0%)	Менее 6,5	Более 6,5	Более 7,5
Контроль липидов (ммоль/л)	**Низкий риск**	**Риск**	**Высокий риск**
Общий холестерин	Менее 4,8	4,8–6,0	Более 6,0
ЛПНП (липопротеиды низкой плотности)	Менее 3,0	3,0–4,0	Более 4,0
ЛПВП (липопротеиды высокой плотности)	Более 1,2	1,0–1,2	Менее 1,0
Триглицериды	Менее 1,7	1,7–2,2	Более 2,2
Контроль АД (мм рт. ст.)	Менее 130/85	–	–

К достижению хорошей компенсации диабета следует стремиться каждому больному с первых дней заболевания, чему способствует их обучение в «школах больного диабетом». А там, где не организовано такого рода школ, больные должны быть обеспечены, по крайней мере, специальными обучающими материалами (книги, брошюры, журналы, газеты) и дневниками больного диабетом. Самостоятельное и эффективное лечение также предполагает обеспечение всех больных диабетом портативными средствами экспресс-исследования гликемии, глюкозурии и кетонурии в домашних условиях, а также ампулами с глюкагоном для устранения тяжелой гипогликемии (набор гипокит).

Диетотерапия заключается в назначении сбалансированной диеты, содержащей 50 % углеводов, 20 % белков и 30 % жиров и соблюдении регулярного 5–6 разового питания (стол № 9).

Из **сахарозаменителей** на сегодня широко используют аспартам (химическое соединение аспарагиновой и фенилаланиновой аминокислот), сукразит, сладекс, сахарин.

В диету больного диабетом может быть включена акарбоза – антагонист амилазы и сукразы, снижающий всасывание сложных углеводов.

Инсулинотерапия сахарного диабета 1-го типа

Поскольку СД 1-го типа характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, то заместительная терапия инсулином проводится на всех этапах заболевания. И по этой же причине лечение СД 1-го типа таблетированными сахароснижающими препаратами, в частности сульфаниламидами и, тем более, бигуанидами, абсолютно противопоказано даже в короткий период временной ремиссии СД 1-го типа в начале болезни.

Принцип лечения больного СД 1-го типа заключается в экзогенном введении инсулина, без которого развивается гипергликемическая, кетоацидотическая кома.

Цель лечения – достижение нормогликемии и обеспечение нормального роста и развития организма, поскольку основной контингент этих больных дети, подростки и молодые люди. При установлении диагноза СД 1-го типа следует немедленно приступить к пожизненной инсулинотерапии.

Своевременно начатая и хорошо спланированная инсулинотерапия позволяет в 75–90 % случаев добиться временной ремиссии (медовый месяц), а в дальнейшем стабилизировать течение болезни и отсрочить развитие осложнений.

Инсулинотерапию больным СД 1-го типа целесообразно проводить в режиме многократных инъекций. Существуют разные варианты режима многократных инъекций инсулина. Наиболее приемлемы два из них.

1. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приемами пищи, инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) перед завтраком и перед сном.

2. Инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) перед основными приемами пищи, инсулин средней длительности действия (Монотард, Протафан, Хумулин НПХ, Инсуман Базал) только перед сном.

Суточную дозу инсулина короткого действия распределяют следующим образом: 40 % вводят перед завтраком, 30 % перед обедом и 30 % перед ужином. Под контролем гликемии натощак (6.00) следует корректировать дозу инсулина продленного действия (ИПД), введенного перед сном, по уровню гликемии перед обедом (13.00) корректируют дозу ИПД, введенного перед завтраком. Доза инсулина короткого действия (ИКД) корректируется под контролем постпрандиальной гликемии.

В настоящее время выпускаются препараты говяжьего, свиного и человеческого инсулинов, причем первый от человеческого отличается тремя аминокислотами, второй – одной, и поэтому интенсивность образования антител к первому выше, чем ко второму.

Очистка препарата инсулина путем повторной кристаллизации и хроматографии используется для производства так называемого «монопикового» инсулина, который хотя и лишен белковых примесей, но содержит примеси в виде химических модификаций молекулы инсулина – моно-дезамидо инсулина, моно-аргинин инсулина и др., а также имеет кислую среду, что способствует развитию побочных местных реакций на препараты инсулина.

Дополнительной очисткой такого препарата с помощью ион-обменной хроматографии устраняются и эти примеси и получают так называемый «монокомпонентный» инсулин, который содержит только инсулин и имеет, как правило, нейтральную pH.

Все препараты человеческого инсулина монокомпонентны.

В настоящее время говяжий, свиной и человеческий инсулины могут производиться с помощью генной инженерии и полусинтетически.

Препараты инсулина разделяют на 3 группы в зависимости от продолжительности их действия:

1. Короткого действия (простой, растворимый, нормальный, семиленте) – инсулин с длительностью действия 4–6 ч.

2. Средней продолжительности (промежуточного) действия (ленте, НПХ) – до 10–18 ч.

3. Длительного действия (ультраленте), с продолжительностью 24–36 ч.

Препараты инсулина для введения инсулиновым шприцем содержатся во флаконах в концентрации 40 ЕД в 1 мл раствора, а для введения инсулиновыми ручками – в так называемом картриджепенфилл в концентрации 100 ЕД в 1 мл (НовоРапид-Пенфилл).

Инъекции инсулина обычно производят специальными инсулиновыми шприцами в подкожно-жировую клетчатку.

Рекомендуемые места для самостоятельного введения инсулина – область живота, бедра, ягодицы и предплечья.

Средняя суточная доза инсулина при СД 1-го типа составляет 0,4–0,9 ЕД/кг массы тела. Когда доза выше, это обычно свидетельствует об инсулинорезистентности, но чаще о передозировке инсулина. Более низкая потребность наблюдается в период неполной ремиссии СД.

В состоянии компенсации обмена 1 ЕД инсулина снижает гликемию на пике действия примерно на 1,5–2 ммоль/л, а одна хлебная единица (ХЕ) (12 г углеводов) повышает ее приблизительно на 3 ммоль/л.

В настоящее время в клинической практике используются 2 основные схемы инсулинотерапии:

1. «Традиционная» инсулинотерапия, когда дважды в сутки вместе с инсулином промежуточного действия вводится инсулин короткого действия.

2. Интенсивная инсулинотерапия:

• введение дважды в сутки инсулина промежуточного действия дополняется инсулином короткого действия, обычно вводимым перед 3 основными приемами пищи;

• концепция «базис-болюс» – частое введение («болюсное») простого инсулина перед приемами пищи производится на фоне вводимого в вечерние часы инсулина длительного дейст ви я («ба зисное»).

К интенсивной терапии относят и лечение дозатором инсулина (помпой) – аппаратом, автоматически непрерывно подающим инсулин в подкожно-жировую клетчатку.

При «традиционной» инсулинотерапии инсулин вводится за 0,5 ч до еды, перед завтраком и ужином (интервалы между этими приемами пищи должны составлять около 12 ч), причем 60–70 % суточной дозы вводится утром, а 30–40 % – вечером. Эффективность лечения пролонгированными препаратами повышается, когда одновременно вводится простой инсулин, который предотвращает значительное повышение гликемии после завтрака и ужина.

У ряда больных наиболее эффективен режим трехкратного введения инсулина в течение суток: ИПД назначается с ИКД утром перед завтраком, а перед ужином (в 18–19 ч) вводится ИКД и лишь на ночь (в 22–23 ч), перед сном, вводится второй раз в сутки ИПД.

Смеси (миксты) препаратов инсулина удобны для проведения традиционной инсулинотерапии, поскольку состоят из готовой смеси инсулинов короткого действия и НПХ, которая вводится одним шприцем 2 раза в день перед завтраком и ужином.

Обычно производится 4 типа такого рода смесей, в которых содержится соответственно 10, 20, 30 или 40 % простого инсулина (например, Хумулины М1, М2, М3 или М4, соответственно) в смеси с ИПД (Изофан).

Фармакокинетические характеристики этих препаратов инсулина определяются, с одной стороны, простым инсулином – начинают действовать эти препараты через 30 мин после

введения, а с другой, пролонгированным инсулином, что обеспечивает «уплощенный» пик действия, растянутый во времени от 2 до 8 ч после введения инсулина; продолжительность действия (12–16 ч) определяет только пролонгированный инсулин.

Основной недостаток традиционной инсулинотерапии состоит в необходимости строгого соблюдения стабильного режима питания и физической активности. Это обстоятельство – одна из главных причин, по которой в последние годы многие больные СД предпочли перейти на режим интенсивной инсулинотерапии, который делает жизнь больного менее регламентированной, что улучшает ее качество.

Интенсивная инсулинотерапия. С началом серийного производства специальных, удобных для частого введения инсулина, так называемых инсулиновых ручек с атравматичными инъекционными иглами, режим частого введения инсулина (интенсивная инсулинотерапия) стал более привлекательным для многих больных СД.

Принцип интенсивной инсулинотерапии заключается в том, что с помощью утренней и вечерней инъекций инсулина промежуточного действия создается определенный фоновый (базальный) уровень инсулинемии между приемами пищи и в ночные часы, а за 30 мин перед основными приемами пищи (3–4 раза в день) вводится адекватная пищевой нагрузке доза простого инсулина. На фоне режима интенсивной инсулинотерапии, в отличие от традиционного, суточная доза пролонгированного инсулина оказывается существенно меньше, а простого – больше.

Вместо 2 инъекций инсулина промежуточного действия можно в вечерние часы ввести однократно инсулин длительного действия, что обеспечит базальный уровень инсулинемии в ночное время и днем между приемами пищи; перед основными приемами пищи вводится простой инсулин (концепция «базисболюс»).

Показания к применению человеческого инсулина. Поскольку препараты человеческого инсулина обладают наименьшей иммуногенностью, их особенно целесообразно назначать при диабете беременных или для быстрой компенсации острых обменных нарушений, у детей, которые, как известно, очень активно реагируют на введение чужеродных белков. Назначение человеческого инсулина также показано больным с аллергией к другим видам инсулина, а также при инсулиновых липоатрофиях и липогипертрофиях.

Осложнения инсулинотерапии проявляются в виде гипогликемических реакций, инсулинорезистентности (с потребностью в инсулине более 200 ЕД/сут), аллергии, липоатрофии или липогипертрофии в местах инъекций инсулина. Липогипертрофию вызывает ежедневное введение инсулина в одно и то же место. Если инсулин вводится в один и тот же участок тела не чаще 1 раза в неделю липогипертрофия не развивается. Эффективного терапевтического метода лечения липогипертрофии не существует и если она представляет выраженный косметический дефект, то удаляется хирургически.

Инсулиновые помпы. Это альтернативное решение для людей с диабетом, которые используют интенсифицированную инсулинотерапию и регулярно проводят самоконтроль.

Инсулиновая помпа – единственное устройство, обеспечивающее постоянное круглосуточное подкожное введение инсулина малыми дозами в соответствии с заранее запрограммированными значениями.

Используется только один вид инсулина – ультракороткий. В базальном режиме помпа автоматически подает столько инсулина, сколько необходимо для поддержания нормального уровня глюкозы крови в течение 24 ч.

Во время еды, когда потребность в инсулине повышается, дополнительное введение инсулина осуществляется путем нажатия соответствующей кнопки, что вызывает болюсное введение инсулина. В отличие от инъекций шприцами или шприц-ручками, при применении помпы имеется возможность использовать различные варианты болюсного введения, например, «растянутый» или «многопериодный» болюсы, когда одна часть инсулина вводится одномоментно, а другая на протяжении определенного времени.

Еще одно преимущество помповой терапии в отсутствии многократных ежедневных инъекций – замена катетера проводится 1 раз в 2–3 дня, что самым положительным образом сказывается на психологическом состоянии пациентов и уменьшает травматизацию.

Инсулиновая помпа позволяет избежать ночных гипогликемий, феномена «утренней

зари», эффективно снизить уровень гликозилированного гемоглобина.

Компания «Рош» представляет две инсулиновые помпы на российском рынке: «Акку-Чек Спирит» и «Акку-Чек Д-Трон Плюс».

Инсулиновая помпа представляет собой компактное электронно-механическое устройство, в герметичном, противоударном корпусе которого располагается картридж с инсулином. Бесшумный микромотор под управлением двух процессоров каждые 3 мин двигает поршень внутри картриджа, обеспечивая подачу инсулина.

Основные характеристики инсулиновой помпы «Акку-Чек Спирит».

Варианты введения инсулина

1. 4 варианта болюсного введения инсулина;
2. Возможность программировать 5 базальных профилей.
3. Минимальная доза инсулина – 0,1 ЕД в час.
4. Временное повышение и понижение подачи инсулина с шагом 10 % (диапазон 0–25 %).

Безопасность

1. Система безопасности под управлением 2 микропроцессоров.
2. Более 9 млн проверок в сутки.
3. Интегрированная блокировка кнопок.
4. Акустические и вибросигналы, сопровождаемые текстом.
5. Защита от воды категории IPX8 (до 1 ч на глубине до 2,5 м).

Дополнительные функции

1. Специальные пустые картриджи для самостоятельного заполнения позволяют использовать привычный инсулин.
2. Память – 30 последних болюсов, 30 временных базальных доз, 30 предупреждений, 30 суммарных суточных доз.
3. ИК-порт и дополнительное программное обеспечение.

Управление

1. Простое управление с помощью 4-х тактильных кнопок.
2. Русифицированное меню.
3. Дисплей с подсветкой возможностью поворота на 180°.

Прогрессом в использовании помп стало применение быстродействующих аналогов инсулина (Лизпро и Аспарт), имеющих новые фармакокинетические характеристики, отличные от простого (короткого) инсулина.

Быстродействующие инсулины коммерчески доступны и обладают идеальными характеристиками для терапии с использованием помп. Быстрота действия этих препаратов позволяет достичь лучшей настройки инсулина на характер пищи без так называемого «хвостового эффекта», который бывает при введении обычного инсулина и проявляется поздней постпрандиальной гипогликемией. Было доказано, что Лизпро и Аспарт при применении в помпах уменьшают частоту гипогликемий, улучшают уровень гликированного гемоглобина, а через 3 мес. непрерывного применения помпы повышают возможности печени продуцировать глюкозу в ответ на глюкагон.

Принципы расчета дозы инсулина при переходе на инсулиновую помпу очень просты. За основу берется суточная доза инсулина, которая была на режиме болюс-базальной терапии. 75 % этой дозы используется в инсулиновой помпе, 50 % от нее идет на базисную дозу, 50 % – на болюсную. 50 % базисной дозы делится на 24 ч и устанавливается в помпе в режиме «базальный профиль». 50 % болюсной дозы распределяется равномерно между основными приемами пищи. При наличии у больного «феномена утренней зари» утром к базисной дозе добавляется 0,1 ЕД инсулина в час, при наличии гипогликемий в ночное время базисная доза уменьшается на 0,1 ЕД в час в ночное время. При гипергликемии в ночное время или более чем через 3 ч после приема пищи к базисной дозе добавляется 0,1 ЕД в час. При постпрандиальной гипо– или гипергликемии болюсная доза инсулина меняется аналогично тому, как менялась доза ИКД у данного больного на режиме множественных ежедневных инъекций (болюс-базал).

В случае отказа помпы по тем или иным причинам быстро, в течение нескольких часов, развивается декомпенсация диабета. Больному необходимо проверить поступление по инфузионной системе (отсоединив ее от катетера, установить 1–2 ЕД болюсной дозы инсулина

и визуально проверить ее прохождение). При закупорке инфузионной системы – поменять ее на новую.

Ведутся работы над комплексом оборудования, который получил название «искусственная панкреас». При интеграции инсулиновой помпы с аппаратом, постоянно измеряющим сахар в крови (типа глюкометра постоянного ношения), введение инсулина производится согласно данным об уровне сахара в крови, передаваемым глюкометром на помпу. Таким образом «искусственная панкреас» максимально точно имитирует работу настоящей поджелудочной железы, обеспечивая предельно физиологичную компенсацию диабета.

Лечение сахарного диабета 2-го типа

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные лечению СД 2-го типа, у подавляющего большинства больных не достигается компенсация углеводного обмена, хотя общее самочувствие их может оставаться хорошим. Не всегда диабетик осознает значение самоконтроля и исследование гликемии осуществляет от случая к случаю. Иллюзия относительного благополучия, основывающаяся на удовлетворительном самочувствии, оттягивает начало медикаментозной терапии у многих больных СД 2-го типа. Кроме того, наличие утренней нормогликемии не исключает декомпенсацию СД у таких больных.

Залог успешности терапии больных СД 2-го типа – обучение в школе диабетика. Врачу следует чаще общаться с пациентами и поддерживать в них стремление бороться с болезнью.

У 90 % больных СД 2-го типа имеется та или иная степень ожирения, поэтому первостепенное значение придается снижению веса с помощью низкокалорийного питания и физических нагрузок. Необходимо мотивировать больного на похудание, ибо даже умеренное снижение веса (на 5–10 % от исходного) позволяет добиться существенного снижения гликемии, липидов в крови и АД. В ряде случаев состояние больных улучшается настолько, что отпадает необходимость в сахароснижающих средствах.

Чрезвычайно важно обучать больных лечению и контролю заболевания в домашних условиях; лечение обычно начинают с подбора диеты и, по возможности, расширяют объем физической активности. Если это лечение не нормализует нарушенный обмен веществ, назначаются таблетированные сахароснижающие средства, сульфаниламиды или бигуаниды, а в случае их неэффективности – комбинация сульфаниламидов с бигуанидами или сахароснижающие препараты с инсулином. Новые группы препаратов – секретагоги (НовоНорм, Старликс) и инсулинсенситайзеры, уменьшающие инсулинрезистентность (производное тиазолидиндионов – пиоглитазон, Актос). При полном истощении остаточной секреции инсулина переходят на монотерапию инсулином.

Диетотерапия – основа лечения СД 2-го типа. Строгое соблюдение диеты № 8 с разгрузочными днями (при ожирении) и повышение физической активности могут существенно снизить потребность в сахароснижающих препаратах.

Физические упражнения, уменьшая инсулинорезистентность, способствуют снижению гиперинсулинемии и улучшают толерантность к углеводам. Кроме того, липидный профиль становится менее атерогенным – снижаются общий холестерин плазмы и триглицериды и повышается холестерин липопротеидов высокой плотности.

Низкокалорийная диета может быть сбалансированной и несбалансированной. При сбалансированной низкокалорийной диете снижается общая калорийность пищи без изменения ее качественного состава, в отличие от несбалансированной диеты с низким содержанием углеводов и жиров. В рационе больных должны быть продукты с высоким содержанием клетчатки (зерновые, овощи, фрукты, хлеб из муки грубого помола). В диету рекомендуется включать волокнистую клетчатку, пектин или гуар-гуар в количестве 15 г/сут. При сложности ограничения жиров в пище необходимо принимать орлистат, который препятствует расщеплению и всасыванию 30 % принятого жира и, по некоторым данным, снижает инсулинорезистентность. Результата от монотерапии диетой можно ожидать лишь при снижении веса на 10 % и более от исходного. Этого можно достичь повышением физической активности наряду с низкокалорийным сбалансированным питанием.

Ежедневные физические упражнения обязательны. При этом повышается поглощение

глюкозы мышцами, чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшается кровоснабжение органов и тканей, что приводит к снижению гипоксии, неминуемого спутника плохо компенсированного диабета в любом возрасте, особенно пожилом. Объем физических упражнений у пожилых, гипертоников и имеющих инфаркт миокарда в анамнезе должен определяться врачом. Если нет иных предписаний, можно ограничиться ежедневной 30-минутной ходьбой (3 раза по 10 мин). При декомпенсации СД физические упражнения малоэффективны. При больших физических нагрузках возможно развитие гипогликемии, поэтому дозы сахароснижающих препаратов (и особенно инсулина) должны быть снижены на 20 %. Если диетой и физическими упражнениями не удается достичь нормогликемии, следует прибегнуть к медикаментозному лечению СД 2-го типа.

Более 60 % больных СД 2-го типа лечатся пероральными сахароснижающими препаратами. Вот уже более 40 лет основой пероральной сахароснижающей терапии СД 2-го типа остается сульфонилмочевина. Основной механизм действия препаратов сульфонилмочевины – стимуляция секреции собственного инсулина.

Любой препарат сульфонилмочевины после приема внутрь связывается со специфическим белком на мембране β-клетки поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина. Кроме этого, некоторые препараты сульфонилмочевины восстанавливают (повышают) чувствительность β-клеток к глюкозе.

Сульфонилмочевинным препаратам приписывается действие, заключающееся в повышении чувствительности клеток жировой, мышечной, печеночной и некоторых других тканей к действию инсулина, в усилении транспорта глюкозы в скелетных мышцах. Для больных СД 2-го типа с хорошо сохраненной функцией секреции инсулина эффективна комбинация сульфонилмочевинного препарата с бигуанидом.

Сульфаниламиды (препараты сульфонилмочевины) – производные молекулы мочевины, в которой атом азота замещается различными химическими группами, что определяет фармакокинетические и фармакодинамические различия этих препаратов. Но все они стимулируют секрецию инсулина.

Препараты сульфаниламидов быстро всасываются, даже когда принимаются вместе с едой, и поэтому их можно принимать во время еды.

Дадим краткую характеристику наиболее распространенным сульфаниламидам.

Толбутамид (Бутамид, Орабет), таблетки по 0,25 и 0,5 г – наименее активный среди сульфаниламидов, обладает самой короткой продолжительностью действия (6–10 ч), в связи с чем может назначаться 2–3 раза в день. Хотя это один из первых препаратов сульфанилмочевины, он применяется до сих пор, т. к. имеет мало побочных эффектов.

Хлорпропамид (Диабенез), таблетки по 0,1 и 0,25 г – имеет наибольшую продолжительность действия (более 24 ч), принимается 1 раз в день, утром. Вызывает много побочных эффектов, самый серьезный – длительная и трудно устраняемая гипогликемия. Наблюдались также выраженная гипонатриемия и антабусоподобные реакции. В настоящее время хлорпропамид используется редко.

Глибенкламид (Манинил, Бетаназ, Даонил, Эуглюкон), таблетки по 5 мг – один из часто используемых в Европе сульфаниламидов. Назначается, как правило, 2 раза в день, утром и вечером. Современная фармацевтическая форма – микронизированный манинил по 1,75 и 3,5 мг, он лучше переносится и более мощно действует.

Глипизид (Диабенез, Минидиаб), таблетки по 5 мг/табл. Подобно глибенкламиду, этот препарат в 100 раз активнее толбутамида, длительность действия достигает 10 ч, обычно назначается 2 раза в день.

Гликлазид (Диабетон, Предиан, Глидиаб, Глизид), таблетки по 80 мг – его фармакокинетические параметры находятся где-то между параметрами глибенкламида и глипизида. Обычно назначается 2 раза в день, сейчас имеется диабетон модифицированного высвобождения, его принимают 1 раз в день.

Гликвидон (Глюренорм), таблетки по 30 и 60 мг. Препарат метаболизируется печенью полностью до неактивной формы, поэтому может применяться при хронической почечной недостаточности. Практически не вызывает тяжелой гипогликемии, поэтому особенно показан пожилым больным.

К современным сульфаниламидам 3-го поколения относится **глимепирид** (Амарил), таблетки по 1, 2, 3, 4 мг. Обладает мощным продленным гипогликемизирующим действием, близким к Манинилу. Применяется 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 6 мг.

Тяжелые гипогликемии встречаются нечасто при лечении сульфаниламидами, главным образом, у больных, получающих хлорпропамид или глибенкламид. Особенно высок риск развития гипогликемии у пожилых больных с хронической почечной недостаточностью или на фоне острого интеркуррентного заболевания, когда сокращается прием пищи. У пожилых гипогликемия проявляется в основном психическими или неврологическими симптомами, затрудняющими ее распознавание. В связи с этим не рекомендуется назначать длительно действующие сульфаниламиды пожилым людям.

Очень редко в первые недели лечения сульфаниламидами развиваются диспепсия, кожная гиперчувствительность или реакция системы кроветворения.

Поскольку алкоголь подавляет глюконеогенез в печени, то его прием может вызвать гипогликемию у больного, получающего сульфаниламиды.

Резерпин, клонидин и неселективные β-блокаторы также способствуют развитию гипогликемии, подавляя в организме контринсулиновые механизмы регуляции и, кроме того, могут маскировать ранние симптомы гипогликемии.

Снижают действие сульфаниламидов мочегонные, глюкокортикоиды, симпатомиметики и никотиновая кислота.

Бигуаниды, производные гуанидина, усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами.

Бигуаниды стимулируют продукцию лактата в мышцах и/или органах брюшной полости и поэтому у многих больных, получающих бигуаниды, повышен уровень лактата. Однако молочнокислый ацидоз развивается лишь у больных со сниженной элиминацией бигуанидов и лактата или при повышенной продукции лактата, в частности, у больных с пониженной функцией почек (они противопоказаны при повышенном уровне креатинина сыворотки), с болезнями печени, алкоголизмом и сердечно-легочной недостаточностью.

Молочно-кислый ацидоз особенно часто наблюдался на фоне приема фенформина и буформина, из-за чего они сняты с производства.

На сегодня только **метформин** (Глюкофаг, Сиофор, Диформин, Дианормет) используется в клинической практике. Поскольку метформин снижает аппетит и не стимулирует гиперинсулинемию, его применение наиболее оправдано при СД тучных, облегчая таким больным соблюдение диеты и способствуя снижению массы тел. Метформин также улучшает липидный обмен, снижая уровень липопротеидов низкой плотности.

Интерес к метформину в настоящее время резко возрос. Это связано с особенностями механизма действия этого препарата. Можно сказать, что в основном метформин повышает чувствительность тканей к инсулину, подавляет продукцию глюкозы печенью и, естественно, снижает гликемию натощак, замедляет всасывания глюкозы в ЖКТ. Существуют и дополнительные эффекты этого препарата, положительно влияющие на жировой обмен, свертываемость крови и АД.

Период полувыведения метформина, который полностью всасывается в кишечнике и метаболизируется в печени, составляет 1,5–3 ч, и потому он назначается 2–3 раза в день во время или после еды. Лечение начинают с минимальных доз (0,25–0,5 г утром), чтобы предотвратить побочные реакции в виде диспепсических явлений, которые наблюдаются у 10 % больных, но у большинства быстро проходят. В дальнейшем, при необходимости, дозу можно увеличить до 0,5–0,75 г на прием, назначая препарат 3 раза в день. Поддерживающая доза – 0,25–0,5 г 3 раза в день.

Лечение бигуанидами необходимо сразу отменить, когда у больного остро развивается заболевание почек, печени или проявляется сердечно-легочная недостаточность.

Поскольку сульфаниламиды в основном стимулируют секрецию инсулина, а метформин улучшает, главным образом, его действие, то они могут дополнять сахароснижающее действие друг друга. Комбинация этих препаратов не повышает риск побочных эффектов, не сопровождается неблагоприятным их взаимодействием и потому они с успехом комбинируются при лечении СД 2-го типа.

Целесообразность использования препаратов сульфонилмочевины не подлежит сомнению, ибо важнейшее звено патогенеза СД 2-го типа – секреторный дефект β-клетки.

С другой стороны, инсулинорезистентность – почти постоянный признак СД 2-го типа, что обусловливает необходимость применения метформина.

Метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины – компонент эффективной терапии, интенсивно используется много лет и позволяет добиться снижения дозы препаратов сульфонилмочевины.

По мнению исследователей, комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины так же эффективна, как и комбинированная терапия инсулином и препаратами сульфонилмочевины.

Подтверждение наблюдений того, что комбинированная терапия сульфонилмочевиной и метформином имеет существенные преимущества перед монотерапией, способствовало созданию официнальной формы препарата, содержащего оба компонента (**Глибомет**).

Для достижения основных целей лечения СД необходимо изменить ранее установленный стереотип лечения больных и перейти к более агрессивной тактике терапии: раннему началу комбинированного лечения пероральными сахароснижающими препаратами, у некоторых пациентов – практически с момента постановки диагноза.

Простота, эффективность и относительная дешевизна объясняют тот факт, что секретогены удачно дополняют метформин. Комбинированный препарат **Глюкованс** , содержащий в одной таблетке метформин и микронизированную форму глибенкламида, наиболее перспективный представитель новой формы антидиабетических препаратов.

Оказалось, что создание Глюкованса явно улучшает не только комплаентность пациента, но и снижает общее число и интенсивность побочных эффектов при той же или лучшей эффективности.

Преимущества Глюкованса перед Глибометом (метформин 400 мг + глибенкламид 2,5 мг). Метформин образует растворимый матрикс, в котором равномерно распределены частицы микронизированного глибенкламида. Это позволяет глибенкламиду действовать быстрее немикронизированной формы. Быстрое достижение пика концентрации глибенкламида позволяет принимать Глюкованс во время еды, это, в свою очередь, снижает частоту гастроинтестинальных эффектов, возникающих при приеме Глибомета.

Несомненное преимущество Глюкованса – наличие 2 дозировок (метформин 500 + глибенкламид 2,5, метформин 500 + глибенкламид 5), что позволяет быстрее подобрать эффективное лечение.

Добавление базального инсулина (типа Монотард НМ) в средней дозе 0,2 ЕД на 1 кг массы тела к проводимой комбинированной терапии рекомендуют начать в виде однократной инъекции на ночь (22.00), обычно доза повышается на 2 ЕД каждые 3 дня до достижения целевых значений гликемии 3,9–7,2 ммоль/л. В случае высокого исходного уровня гликемии возможно увеличение дозы на 4 ЕД каждые 3 дня.

Вторичная резистентность к сульфаниламидным препаратам. Несмотря на то, что ведущим механизмом развития СД 2-го типа служит инсулинорезистентность тканей, секреция инсулина у этих больных с годами также снижается, и поэтому эффективность лечения сульфаниламидами со временем падает: у 5–10 % больных ежегодно и у большинства – через 12–15 лет терапии. Такая потеря чувствительности называется вторичной резистентностью к сульфаниламидам, в противоположность первичной, когда они оказываются неэффективными с самого начала лечения.

Резистентность к сульфаниламидам проявляется прогрессирующей потерей веса, развитием гипергликемии натощак, посталиментарной гипергликемии, нарастанием глюкозурии и повышением уровня HbA1c.

При вторичной резистентности к сульфаниламидам вначале назначается комбинация инсулина (ИПД) и сульфаниламидов. Вероятность положительного эффекта комбинированной терапии высока в том случае, когда она назначается на самых ранних этапах развития вторичной резистентности, т. е. при уровне тощаковой гликемии между 7,5–9 ммоль/л.

Возможно применение **пиоглитазона** (Актоса) – препарата, уменьшающего инсулинрезистентность, позволяющего снизить дозу ИПД и в ряде случаев его отменить.

Принимают актос по 30 мг 1 раз в сутки. Его можно сочетать как с метформином, так и с препаратами сульфонилмочевины.

Но наиболее распространенная схема комбинированного лечения состоит в том, что ранее назначенное лечение сульфаниламидами дополняется небольшими дозами (8–10 ЕД) препаратов средней продолжительности действия (например, НПХ или готовые «миксты» – смеси препаратов короткого и пролонгированного действия) 1–2 раза в сутки (8.00, 21.00). Доза повышается с шагом 2–4 ЕД каждые 2–4 дня. При этом доза сульфаниламида должна быть максимальной.

Такое лечение может сочетаться с гипокалорийной диетой (1000–1200 ккал/сут) при СД у тучных.

При неэффективности режима однократного введения инсулина он вводится 2 раза в сутки, с контролем гликемии в критических точках: натощак и в 17.00.

Обычно необходимая доза ИПД составляет 10–20 ЕД/сут. Когда потребность в инсулине выше, это свидетельствует о полной резистентности к сульфаниламидам, и тогда назначается монотерапия инсулином, т. е. сульфаниламидные препараты полностью отменяются.

Арсенал сахароснижающих препаратов, применяемых при лечении СД 2-го типа, достаточно большой и продолжает пополняться. Помимо производных сульфонилмочевины и бигуанидов, сюда входят секретогены, производные аминокислот, сенситайзеры инсулина (тиазолидиндионы), ингибиторы α-глюкозидазы (глюкобай) и инсулины.

Основываясь на важной роли аминокислот в процессе секреции инсулина β-клетками непосредственно в процессе еды, ученые исследовали сахароснижающую активность аналогов фенилаланина, бензоевой кислоты, синтезировали натеглинид и репаглинид (НовоНорм).

Новонорм – пероральный быстродействующий гипогликемический препарат. Быстро снижает уровень глюкозы в крови, стимулируя высвобождение инсулина из функционирующих β-клеток поджелудочной железы. Механизм действия связан со способностью препарата закрывать АТФ-зависимые каналы в мембранах β-клеток за счет воздействия на специфические рецепторы, что приводит к деполяризации клеток и открытию кальциевых каналов. В результате повышенный приток кальция индуцирует секрецию инсулина β-клетками.

После приема препарата инсулинотропный ответ на прием пищи наблюдается в течение 30 мин, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. В периоды между приемами пищи не отмечается повышения концентрации инсулина. У больных с инсулиннезависимым СД 2-го типа при приеме препарата в дозах от 0,5 до 4 мг отмечается дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови.

Секреция инсулина, стимулируемая натеглинидом и репаглинидом, близка к физиологической ранней фазе секреции гормона у здоровых лиц после приема пищи, что приводит к эффективному снижению пиков концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде. Они обладают быстрым и кратковременным эффектом на секрецию инсулина, благодаря чему предупреждают резкое повышение гликемии после еды. При пропуске приема пищи эти препараты не применяются.

Натеглинид (Старликс) – производное фенилаланина. Препарат восстанавливает раннюю секрецию инсулина, что приводит к уменьшению постпрандиальной концентрации глюкозы в крови и уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Под влиянием натеглинида, принятого до еды, происходит восстановление ранней (или первой) фазы секреции инсулина. Механизм этого явления заключается в быстром и обратимом взаимодействии препарата с K+АТФ-зависимыми каналами β-клеток поджелудочной железы. Селективность натеглинида в отношении K+АТФ-зависимых каналов β-клеток поджелудочной железы в 300 раз превосходит таковую в отношении каналов сердца и сосудов.

Натеглинид, в отличие от других пероральных гипогликемических средств, вызывает выраженную секрецию инсулина в пределах первых 15 мин после приема пищи, благодаря чему сглаживаются постпрандиальные колебания («пики») концентрации глюкозы в крови. В последующие 3–4 ч уровень инсулина возвращается к исходным значениям. Таким образом удается избежать постпрандиальной гиперинсулинемии, которая может приводить к отсроченной гипогликемии.

Старликс следует принимать перед едой. Промежуток времени между приемом препарата

и приемом пищи не должен превышать 30 мин.

При применении Старликса в качестве монотерапии рекомендуемая доза составляет 120 мг 3 раза/сут (перед завтраком, обедом и ужином). Если при таком режиме дозирования не удается достичь желаемого эффекта, разовую дозу можно увеличить до 180 мг.

Другим прандиальным регулятором гликемии служит **акарбоза** (Глюкобай). Ее действие разворачивается в верхнем отделе тонкого кишечника, где она обратимо блокирует α-глюкозидазы (глюкоамилаза, сахараза, мальтаза) и препятствует ферментативному расщеплению поли– и олигосахаридов. Это предупреждает всасывание моносахаридов (глюкозы) и снижает резкий подъем сахара крови после еды.

Ингибирование α-глюкозидазы акарбозой происходит по принципу конкуренции за активный центр фермента, расположенного на поверхности микроворсинок тонкого кишечника.

Предотвращая подъем гликемии после приема пищи, акарбоза достоверно снижает уровень инсулина в крови, что способствует улучшению качества метаболической компенсации. Подтверждает это снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

Применение акарбозы в качестве единственного перорального антидиабетического средства достаточно, чтобы существенно уменьшить метаболические нарушения у больных СД 2-го типа, которые не компенсируются одной диетой.

В тех случаях, когда подобная тактика не приводит к желаемым результатам, назначение акарбозы с препаратами сульфонилмочевины (Глюренорм) приводит к существенному улучшению метаболических показателей. Это особенно важно для пожилых больных, не всегда готовых к переходу на инсулинотерапию.

У больных СД 2-го типа, получавших инсулинотерапию, суточная доза инсулина снижалась в среднем на 10 ЕД, в то время как у больных, получавших плацебо, доза инсулина возросла на 0,7 ЕД.

Применение акарбозы значительно снижает дозу препаратов сульфонилмочевины. Преимущество акарбозы и в том, что при монотерапии она не вызывает гипогликемии.

Современные условия диктуют необходимость создания новых препаратов, позволяющих не только устранять метаболические нарушения, но и сохранять функциональную активность клеток поджелудочной железы, стимулируя и активируя физиологические механизмы регуляции секреции инсулина и содержания глюкозы в крови.

В последние годы показано, что регуляция уровня глюкозы в организме, помимо инсулина и глюкагона, участвуют также и гормоны **инкретины** , вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи. До 70 % постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц обусловлено именно эффектом инкретинов.

Основными представителями инкретинов служат глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (Г ПП-1).

Поступление пищи в пищеварительный тракт быстро стимулирует выброс ГИП и ГПП-1. Инкретины могут снижать уровень гликемии и за счет неинсулиновых механизмов путем замедления опорожнения желудка и снижения потребления пищи. При СД 2-го типа содержание инкретинов и их эффект снижены, а уровень глюкозы в крови повышен. Способность ГПП-1 вызывать улучшение показателей гликемического контроля представляет интерес в плане лечения СД 2-го типа (появление класса **инкретиномиметиков**).

ГПП-1 обладает множественным влиянием на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальное действие в потенцировании глюкозозависимой секреции инсулина. Увеличенные уровни внутриклеточного цАМФ стимулируют рецепторы ГПП-1 (рГПП-1), что приводит к экзоцитозу инсулиновых гранул из β-клеток. Повышение уровня цАМФ, таким образом, служит первичным медиатором ГПП-1 индуцированной секреции инсулина.

ГПП-1 усиливает транскрипцию гена инсулина, биосинтез инсулина и способствует β-клеточной пролиферации через активацию рГПП-1. ГПП-1 также потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина при помощи внутриклеточных путей. В исследовании C. Orskov и соавт. было показано *in vivo* , что ГПП-1 при действии на α-клетки вызывает снижение секреции глюкагона.

Улучшение гликемических показателей после назначения ГПП-1 может быть результатом восстановления нормальной функции β-клеток. Исследование *in vitro* свидетельствует о том,

что β-клетки, резистентные к глюкозе, становятся глюкозокомпетентными после введения ГПП-1.

Термин «глюкозокомпетентность» используется для описания функционального состояния β-клеток, чувствительных к глюкозе и секретирующих инсулин.

ГПП-1 обладает дополнительным сахароснижающим эффектом, не связанным с влиянием на поджелудочную железу и желудок. В печени ГПП-1 ингибирует продукцию глюкозы и способствует усвоению глюкозы жировой и мышечной тканью, но эти эффекты вторичны по отношению к регуляции секреции инсулина и глюкагона.

Увеличение массы β-клеток и уменьшение их апоптоза – ценное качество ГПП-1 и представляет особый интерес для лечения СД 2-го типа, т. к. основным патофизиологическим механизмом данного заболевания служит именно прогрессирующая β-клеточная дисфункция.

К инкретиномиметикам, используемым в терапии СД 2-го типа, относятся 2 класса препаратов: агонисты ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), разрушающей ГПП-1 (ситаглиптин, вилдаглиптин).

Эксенатид (Баета) выделен из слюны гигантской ящерицы *Gila monster* . Аминокислотная последовательность эксенатида на 50 % совпадает с человеческим ГПП-1. При подкожном введении эксенатида пик его концентрации в плазме наступает через 2–3 ч, а период полужизни равен 2–6 ч. Это позволяет проводить терапию эксенатидом в виде 2 подкожных инъекций в день перед завтраком и ужином. Создан, но пока не зарегистрирован в России эксенатид длительного действия – Эксенатид ЛАР, вводимый 1 раз в неделю.

Лираглутид – новый препарат, аналог человеческого ГПП-1, по структуре на 97 % схож с человеческой. Лираглутид поддерживает стабильную концентрацию ГПП-1 на протяжении 24 ч при введении 1 раз в сутки.

Разработанные на сегодняшний день препараты ГПП-1 не имеют пероральных форм и требуют обязательного подкожного введения.

Этого недостатка лишены препараты из группы ингибиторов ДПП-4. Подавляя действие этого фермента, ингибиторы ДПП-4 увеличивают уровень и продолжительность жизни эндогенных ГИП и ГПП-1, способствуя усилению их физиологического инсулинотропного действия. Препараты выпускаются в таблетированной форме, назначаются, как правило, 1 раз в день, что существенно повышает приверженность пациентов проводимой терапии.

ДПП-4 – это мембраносвязывающая сериновая протеаза из группы пролилолигопептидаз, основным субстратом для нее служат короткие пептиды, такие как ГИП и ГПП-1. Ферментативная активность ДПП-4 в отношении инкретинов, особенно ГПП-1, предполагает возможность использования ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с СД 2-го типа.

Особенность данного подхода к лечению в увеличении длительности действия эндогенных инкретинов (ГПП-1), т. е. мобилизация собственных резервов организма для борьбы с гипергликемией.

К числу ингибиторов ДПП-4 относятся **ситаглиптин** (Янувия) и **вилдаглиптин** (Галвус), рекомендованные FDA (США) и Евросоюзом для лечения СД 2-го типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином или тиазолидиндионами.

Наиболее перспективной представляется комбинация ингибиторов ДПП-4 и метформина, что позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы СД 2-го типа – инсулинорезистентность, секреторный ответ β-клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью. Создан препарат **ГалвусМет** (50 мг вилдаглиптина + метформин 500, 850 или 100 мг), который зарегистрирован в марте 2009 г.

Монотерапия инсулином при СД 2-го типа , т. е. не комбинируемая с сульфаниламидами, обязательно назначается при выраженной декомпенсации обмена, развившейся на фоне лечения сульфаниламидами, а также при болевой форме периферической нейропатии, амиотрофии или диабетической стопе, гангрене (терапия только ИКД или «болюс-базал»).

Инсулинотерапия при СД 2-го типа. Несмотря на определение СД 2-го типа как «инсулиннезависимого», у большого числа больных с этим типом диабета, в конце концов, развивается абсолютная инсулиновая недостаточность, что требует назначения инсулина (инсулинпотребный СД).

Лечение инсулином в виде монотерапии показано, прежде всего, при первичной резистентности к сульфаниламидам, когда лечение диетой и сульфаниламидами не приводит к оптимальным показателям гликемии в течение 4 нед., а также при вторичной резистентности к сульфаниламидам на фоне истощения резервов эндогенного инсулина, когда необходимая для компенсации обмена доза инсулина, назначаемая в комбинации с сульфаниламидами, оказывается высокой (более 20 ЕД/сут). Принципы лечение инсулином инсулинопотребного СД и СД 1-го типа практически совпадают.

По мнению Американской диабетической ассоциации, через 15 лет большей части больных СД 2-го типа требуется инсулин. Однако прямым показанием к моноинсулинотерапии при СД 2-го типа служит прогрессирующее снижение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Опыт показывает, что приблизительно 40 % больных СД 2-го типа нуждаются в инсулинотерапии, но на самом деле этот процент значительно ниже, чаще из-за противодействия пациентов. У остальных 60 % больных, которым не показана моноинсулинотерапия, к сожалению, лечение препаратами сульфонилмочевины также не приводит к компенсации СД.

Если даже в течение светового дня удается снизить гликемию, то практически у всех сохраняется утренняя гипергликемия, которая обусловлена ночной продукцией глюкозы печенью. Использование инсулина у этой группы больных приводит к повышению массы тела, что усугубляет инсулинорезистентность и повышает потребность в экзогенном инсулине, кроме того, следует учитывать неудобства, причиняемые больному частым дозированием инсулина и несколькими инъекциями в день. Избыток инсулина в организме также вызывает беспокойство у эндокринологов, потому что с ним связывают развитие и прогрессирование атеросклероза, артериальную гипертензию.

По мнению экспертов ВОЗ, инсулинотерапию при СД 2-го типа следует начинать не слишком рано и не слишком поздно. Существует по меньшей мере 2 способа ограничения доз инсулина у больных, не компенсируемых препаратами сульфонилмочевины: комбинация препарата сульфонилмочевины с инсулином продленного действия (особенно на ночь) и комбинация препарата сульфонилмочевины с метформином.

Комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и инсулина имеет значительные преимущества, и в ее основе лежат дополняющие друг друга механизмы действия. Высокий уровень глюкозы в крови обладает токсическим эффектом на β-клетки, в связи с чем снижается секреция инсулина, а назначение инсулина путем снижения гликемии может восстановить ответ поджелудочной железы на сульфонилмочевину. Инсулин подавляет образование глюкозы в печени ночью, что приводит к снижению уровня гликемии натощак, а сульфонилмочевина вызывает повышение секреции инсулина после приема пищи, контролируя уровень гликемии днем.

В ряде исследований проводилось сравнение между 2 группами больных СД 2-го типа, из которых 1 группа получала лишь инсулинотерапию, а другая – комбинированную терапию инсулином на ночь с сульфонилмочевиной. Оказалось, что через 3 и 6 мес. показатели гликемии, гликированного гемоглобина значительно снизились в обеих группах, но средняя суточная доза инсулина в группе больных, получавших комбинированное лечение, составила 14 ЕД, а в группе моноинсулинотерапии – 57 ЕД в сутки.

По данным И. Ю. Демидовой, средняя суточная доза продленного инсулина перед сном для подавления ночной продукции глюкозы печенью обычно составляет 0,16 ЕД/кг/сут. На такой комбинации отмечалось улучшение показателей гликемии, значительное снижение суточной дозы инсулина и соответственно снижение инсулинемии. Больные отмечали удобство такой терапии и выражали желание более точно соблюдать предписанный режим.

Сахарный диабет и беременность

Эта тема вызывает горячие споры среди врачей, пациентов, среди родственников женщин с СД.

Многие медицинские работники считают СД и беременность несовместимыми. Понятно, что решить проблему беременности при СД только запретами нельзя. Один из выходов – это

обучение больных СД девочек-подростков управлению диабетом как можно с более раннего возраста. Рекомендуется обсуждать проблему беременности при СД с 11–12 летнего возраста. Обучение девочек лучше проводить вместе с их мамами.

До открытия инсулина в 1922 г. беременность и, тем более, рождение ребенка больной диабетом были редкостью. Из-за длительной и постоянной гипергликемии менструальные циклы у большинства женщин, больных диабетом, были нерегулярными и ановуляторными.

В настоящее время нельзя уверенно говорить, является ли вызванное СД нарушение половой функции первично овариальным или возникает вторичный гипогонадизм вследствие нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе.

Имеются сообщения об изменениях в секреции гонадотропинов у женщин с СД и нарушениями половой функции. Обнаружено достоверное снижение лютропина. Данные о секреции фолликулстимулирующего гормона (ФСГ) неоднозначны (у одних женщин с СД он в пределах нормы, а у других снижен базальный уровень секреции ФСГ). Обнаружено нарушение цикличности секреции гонадотропинов и половых гормонов в течение менструального цикла.

Если же беременность и наступала (кстати, в период до 1922 г. в мировой литературе было найдено 103 сообщения о больных СД матерях), то риск для матери и ребенка был очень высок. Материнская смертность составляла 50 %, перинатальная – 70–80 %.

С введением в практику инсулина удалось в первую очередь существенно снизить материнскую смертность. Перинатальная же смертность оставалась высокой.

Сегодня материнская смертность среди больных диабетом беременных в развитых зарубежных странах такая, как и среди беременных без диабета, хотя перинатальная смертность на 2–4 % превышает аналогичный показатель среди детей, рожденных женщинами без диабета. К сожалению, в нашей стране ситуация намного хуже.

Беременность при диабете по-прежнему рассматривается как сопряженная с высоким уровнем риска для матери и ребенка.

СД может быть у женщины как до беременности (прегестационный), так и развиться во время беременности (гестационный).

В первом случае эмбрион подвергается метаболическому стрессу с момента зачатия и испытывает отрицательное воздействие материнского заболевания.

Если СД развивается во время беременности, то, как правило, это бывает во 2-й половине беременности (после 24–28 нед.), и в этом случае он не оказывает влияния на эмбрион на начальных этапах развития (первые 9–12 нед. у эмбриона – это органогенез и дифференцировка клеток) и, как правило, не вызывает врожденных уродств и дефектов.

Гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это диабет, развившийся и диагностированный во 2-ю половину беременности и прекращающийся с ее разрешением (женщины, имевшие СД до беременности, сюда не относятся!).

Классические факторы риска ГСД

1. Диабет у родителей или родственников.
2. Наличие в анамнезе:
• ГСД в предыдущих беременностях;
• недоношенных детей;
• крупных плодов с массой более 4 кг;
• мертворожденных детей;
• многоводие, самопроизвольные аборты.
3. Ожирение (более 20 % от идеального веса, гиперлипидемия).
4. Артериальная гипертензия.
5. Возраст 35 лет и более.

Метаболизм углеводов во время беременности у здоровой женщины

В связи с оттоком глюкозы к плоду уровень ее в сыворотке крови натощак у матери

снижается до 3,05–3,6 ммоль/л. На начальных этапах беременность создает условия «усиленного голодания». Поэтому задействуется альтернативный источники энергии – липиды (жиры). В крови увеличивается количество липидов, свободных жирных кислот, уровень кетонов в несколько раз превышает их обычное количество.

Во 2-й половине беременности, несмотря на все еще низкий уровень гликемии натощак, появляются диабетогенные факторы:

1. Плацента вырабатывает диабетогенные плацентарные гормоны – плацентарный лактоген, эстрогены, прогестерон.

2. Активируется гипофизарно-надпочечниковая система, в связи с чем повышается уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), СТГ, кортизола, оказывающих контринсулярное действие.

3. Усиливается деградация инсулина плацентарными ферментами.

4. Появляется инсулинорезистентность.

При увеличении количества контринсулярных диабетогенных факторов и появлении инсулинорезистентности здоровая поджелудочная железа должна адаптироваться к новым условиям усилением секреции инсулина. В случае разного рода «скрытых» поломок этот ответ может быть неадекватным, недостаточным, что и приведет к развитию ГСД.

Если ориентироваться только на факторы риска по ГСД, то выявляется только 50 % женщин с ГСД. А если провести тестовый скрининг толерантности к глюкозе у беременных без явных факторов риска по ГСД, то он будет выявлен еще у определенного процента женщин (следовательно, всем беременным надо проводить тест толерантности к глюкозе). Оптимальный срок – с 24-й по 28-ю нед. У беременных женщин есть особенности в проведении этого теста.

Тесты предложены американской диабетической ассоциацией в 1986 г. ВОЗ признала эти тесты и рекомендовала их применение в клинической практике.

Беременные женщины, у которых есть факторы риска по ГСД, обследуются при первом обращении. Остальным женщинам (без явных факторов риска) скрининг проводится на 24–28-й нед. беременности.

Особенности проведения теста толерантности к глюкозе (тест Sullivan, 1964, 1980)

Нагрузка 50 г чистой глюкозы перорально (дается независимо от времени последнего приема пищи). Уровень глюкозы оценивается в плазме венозной (!) крови. Считается, что более информативна именно плазма венозной крови – через 1 ч после глюкозовой нагрузки (!). Спустя 1 ч концентрация глюкозы должна быть не более 7,8 ммоль/л (140 мг%). В случае превышения этого уровня необходимо провести 3-часовой глюкозотолерантный тест с пероральной нагрузкой 100 г чистой глюкозы для подтверждения или опровержения диагноза ГСД.

После 8-часового голодания дается раствор глюкозы (100 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл теплой воды). Тест оценивается по следующим критериям:

• цельная венозная кровь по Сомоджи – Нельсону:
натощак – 5,0;
через 60 мин – 9,2;
через 120 мин – 8,1;
через 180 мин – 7,0.

• венозная плазма по Сомоджи – Нельсону:
натощак – 5,9;
через 60 мин – 10,6;
через 120 мин – 9,2;
через 180 мин – 8,1.

• глюкозооксидазный, гексокиназный метод в венозной плазме (лучший):
натощак – 5,3;
через 60 мин – 10,0;
через 120 мин – 8,7;
через 180 мин – 7,8.

Критерии О’ Салливана: если превышают два и более показателя перорального теста толерантности к глюкозе (пероральная нагрузка – 100 г чистой глюкозы) превышают ниже приведенные значения:

• 0 ч (натощак) – 1,05 г/л (5,8 ммоль/л),
• через 1 час – 1,9 г/л (10,5 ммоль/л),
• через 2 часа – 1,65 г/л (9,2 ммоль/л),
• через 3 часа – 1,45 г/л (8 ммоль/л).

Для установления диагноза ГСД достаточно, чтобы какие-либо 2 показателя превышали указанные уровни.

Таблица 11. Тест толерантности к глюкозе, проводимый во время беременности (метод Сомоджи – Нельсона)

Время	Верхний порог нормального уровня глюкозы в плазме
Натощак	105 мг/дл³ (5,8)
Нагрузка 100 г глюкозы	
Через 1 ч	190 мг/дл³ (10,5)
Через 2 ч	165 мг/дл³ (9,1)
Через 3 ч	145 мг/дл³ (8,05)

У женщин с ГСД характерен высокий риск возникновения диабета во время следующих беременностей.

У них высок риск развития и истинного СД независимо от беременности. Приблизительно через 2 года каждая 5-я больная с ГСД становится инсулинзависимой.

Риск этот становится выше, если степень нарушения углеводного обмена при ГСД была такой, что пришлось прибегнуть к инсулинотерапии.

Почти у 98 % женщин с ГСД после родов восстанавливается нормогликемия. Женщин необходимо предупредить, что вероятность возникновения диабета при следующей беременности составляет около 90 %. У 40–60 % женщин с ГСД в анамнезе в течение последующих 10–20 лет развивается явный СД 1-го или 2-го типа.

В связи с этим пациенткам рекомендуется во время первого после родов визита к врачу (или в первые 3–6 мес. после родов) провести стандартный оральный глюкозо-толерантный тест с 75 г чистой глюкозы (капиллярная кровь). При сомнительных результатах тест должен быть переповторен. Наблюдение за женщинами должно быть регулярным.

3. Если глюкоза в плазме превышает (!) следующие показатели (см. ниже), необходима инсулинотерапия.

Критерии нормогликемии при ГСД

Натощак	60–100 мг% (ниже 5,5 ммоль/л)
Через 1 ч после еды	100–140 мг% (5,5–7,8 ммоль/л)
Через 2 ч	80–120 мг% (4,44–6,7)
Ночью	80–100 мг% (4,44–5,5)

Критерии нормогликемии при гестационном сахарном диабете (капиллярная кровь или глюкоза плазмы)

Режимы инсулинотерапии при ГСД могут быть разными:

1. ИКД завтрак + ИКД обед + ИКД ужин.
2. ИКД завтрак + ИКД обед + ИКД ужин + ИПД на ночь.
3. Может быть 5 (6–8) инъекций ИКД.

Потребность в инсулине снижается во время родов. После родов необходимо немедленно отменить инсулин (больной с ГСД он больше не нужен).

Прегестационный СД (1-го или 2-го типов) – это чаще всего беременные женщины, заболевшие СД до беременности, имеют 1-й тип СД.

2-й тип СД – при поздней беременности, сопутствующем ожирении, относительно небольшом стаже СД.

Показания к беременности, рекомендации к вынашиванию у женщин-диабетиков

Рекомендуется рожать в молодом возрасте (до 28 лет). Необходимо настраивать женщину на то, что один ребенок – это очень хорошо, 2-я беременность увеличивает риск для матери и ребенка.

У женщин-диабетиков в 100 % случаев беременность должна быть запланированной. Для планирования беременности важно обсудить с женщиной вопросы контрацепции. Необходимо, чтобы девочка-подросток была осведомлена о современных средствах контрацепции.

В течение 12 мес. перед беременностью необходимо поддерживать нормогликемию, не менее 6 мес. компенсация СД должна быть идеальной. В течение всей беременности – нормогликемия.

Общеевропейские критерии компенсации СД при беременности (приняты и у нас):

1. Натощак	60–100 мг% (3,3–5,5)
2. До еды	менее 80 мг% (менее 4,4)
3. Через 2 ч после еды	менее 122 мг% (менее 6,9)

Примечание: Hb A1 менее 6,5 %.

Противопоказания к беременности на фоне сахарного диабета и к ее сохранению

1. Тяжелая форма СД, его лабильное течение, частый кетоацидоз и гипогликемии.
2. Диабетическая нефропатия со снижением клубочковой фильтрации.
3. Диабетическая пролиферативная ретинопатия (ретинопатия на более ранних стадиях, без пролиферации сосудов сетчатки, не служит противопоказанием к беременности, но женщина должна ежемесячно осматриваться окулистом. При необходимости можно проводить лазерфотокоагуляцию сосудов сетчатки (беременность не противопоказание для этой процедуры).
4. Максимален риск у больных СД и ишемической болезнью сердца. В этой ситуации материнская смертность иногда превышает 50 % (!).

5. СД и артериальная гипертензия – значительные факторы риска.

6. Подростковый возраст.

7. Акушерски «старый» возраст (более 28–30 лет).

8. Кетоацидоз на ранних сроках беременности – плохой прогностический признак.

Особенности углеводного обмена у беременных, рожениц и родильниц с сахарным диабетом

Существует определенная цикличность течения СД в разные периоды беременности. Условно можно выделить 3 периода беременности.

1-й период (приспособление) – до 16-й недели беременности. Характеризуется снижением (иногда на 30 %) потребности в инсулине.

Причины могут быть следующими:

1. Переход глюкозы из организма матери через трансплацентарный барьер к эмбриону.

2. Токсикоз первой половины беременности (тошнота, рвота), что влечет уменьшение приема углеводистой пищи и потерю углеводов при рвоте.

3. Считается, что хорионический гонадотропин повышает активность ферментов гликолиза на периферии.

2-й период беременности продолжается с 16-й до 28-й нед.

В это время течение СД под влиянием активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых гормонов и плацентарных гормонов стабилизируется на уровне, характерном для более высокой потребности организма в инсулине.

У некоторых женщин отмечалось ухудшение течения СД: нарастала потребность в инсулине, появлялись типичные для диабета жалобы, повышалась частота наблюдения ацидоза. Скорее всего, это связано с активацией контринсулярного действия плацентарных гормонов.

В условиях относительной или абсолютной недостаточности инсулина:

• усиливается дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата в глюкозу;

• тормозится переход глюкозы в жиры;

• резко снижается синтез гликогена; повышение глюкозы крови ведет к истощению запасов гликогена в тканях;

• развивается нарушение жирового обмена: а) снижение образования жиров из глюкозы, б) уменьшение ресинтеза триглицеридов из жирных кислот, в) повышается липолитическая активность СТГ и АКТГ, повышается выход из тканей в кровь свободных жирных кислот, снижается отложение жира в тканях. Часть циркулирующих свободных жирных кислот ресинтезируется в печени в триглицериды, что способствует развитию жировой дистрофии печени, а при нарушении синтеза липокаина начинается интенсивное образование кетоновых тел и развивается гиперхолестеринемия.

• снижается синтез белка, усиливается глюконеогенез из аминокислот и жиров.

Обращено внимание, что у беременной кетоацидоз развивается при значительно более низком уровне гликемии, чем вне беременности.

3-й период беременности начинается после 28-й нед. Характерна увеличивающаяся потребность в инсулине, повышается склонность к кетоацидозу, снижается толерантность к углеводам. У некоторых женщин потребность в инсулине увеличивается почти в 2 раза.

Однако к концу беременности (за 10–14 дней) наблюдается снижение потребности организма в инсулине, что при стабильной неизменяющейся дозе инсулина может привести к развитию гипогликемии. Это объясняется снижением синтеза плацентарных контринсулярных гормонов, что может быть при развивающейся плацентарной недостаточности. Значительное снижение потребности в инсулине следует рассматривать как прогностически неблагоприятный признак.

В родах повышается продукция адаптивных контринсулярных гормонов (АКТГ, кортизола) реактивно в ответ на родовой стресс, что приводит к повышению гликемии у рожениц, возникает опасность развития кетоацидоза. Однако усиленное мышечное напряжение, потребление глюкозы сокращающейся маткой и отказ от приема пищи во время родов оказывает противоположное действие – могут быть гипогликемии.

Сразу после родов, после рождения плаценты, толерантность к углеводам резко

повышается – необходимо снизить дозу инсулина.

Во время лактации часть глюкозы переходит в молоко, поэтому потребность в инсулине ниже, чем вне беременности (необходимо корригировать дозу инсулина).

Риск для больной диабетом матери во время беременности

1. Частота самопроизвольных выкидышей при плохой компенсации СД повышена (у здоровых женщин – 10 %, у диабетиков – 15 %). Как правило, это ранние сроки беременности. Причины – декомпенсация СД, дисфункция яичников до беременности на фоне декомпенсированного СД, возникновение или обострение урогенитальной инфекции (при беременности снижен тонус стенки мочеточника – застой мочи и глюкозурия ведут к размножению микрофлоры, гестационному пиелонефриту). Диабетические кольпиты, эндоцервициты, кандидоз – это неблагоприятный фон для продолжения и развития беременности.

2. В течение беременности ко II–III триместру потребность в инсулине возрастает. Если не корригировать его дозу, разовьется гипергликемия и кетоацидоз.

3. Токсикоз 2-й половины беременности (поздний токсикоз) у женщин без диабета – в 10 % случаев, с диабетом – у 60 %.

К его возникновению предрасполагает диабетическая микроангиопатия с поражением сосудов малого таза, плаценты (поэтому могут развиться морфологические изменения плаценты и плацентарная недостаточность – гестоз), сосудов матки, нарушение реологических свойств крови (ДВС-синдром), дефицит эстрогенов.

Проявляется поздний токсикоз нефропатией, усилением отеков, гипертензией, иногда почечной недостаточностью. Кстати, диабетическая нефропатия может быть спровоцирована беременностью. Если нефропатия остается после беременности и родов – это диабетическая нефропатия (!), а не нефропатия беременных.

4. Многоводие (гидрамнион) – без диабета встречается у 1–3 % женщин, при диабете у 30–60 % женщин.

В основе патогенеза реакция водной оболочки плода на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах (т. к. глюкоза проходит через плацентарный барьер) и полиурия плода.

У диабетиков бывает до 6 л околоплодных вод (в норме 1,5–3 л), в связи с этим повышается давление на плаценту, ухудшается ее питание, снижается ее гормонпродуцирующая функция, маточно-плацентарное кровообращение, ухудшается питание плода, снижается его жизнедеятельность, развивается дистресс-синдром.

Гипоксия приводит к гибели плода.

Многоводие может привести к преждевременному разрыву плодных оболочек, преждевременным родам.

Риск для детей, матери которых больны сахарным диабетом

Глюкоза из крови матери проходит через плаценту в кровоток ребенка. Однако инсулин матери через плацентарный барьер не проникает. В первые 9–12 нед. беременности плод практически не вырабатывает инсулин. Поэтому гипергликемия матери приводит к гипергликемии ребенка.

Если гипергликемия (декомпенсация) диабета матери имеет место в момент зачатия и первые 9–12 нед. беременности (органогенез плода), могут развиться врожденные пороки. Наиболее частые аномалии развития: врожденные пороки нервной системы, сердца, крупных сосудов, нижних и верхних конечностей, позвоночника, челюстей, мочевыводящих путей.

Неполноценность ферментов приводит к недостатку сурфактанта, что ведет за собой ателектаз легких, респираторные расстройства у детей. Ферментативная недостаточность надпочечников приводит к снижению толерантности к стрессам, воздействиям внешней среды, сопротивляемости инфекциям.

С 12-й нед. беременности поджелудочная железа ребенка начинает синтезировать собственный инсулин. Гипергликемия у матери приводит к гипергликемии у плода, гипертрофии и гиперплазии фетальных β-клеток, развивается гиперинсулинемия у плода, усиливается липогенез, задерживается жидкость, возникает отечность, увеличивается масса

тела, появляется органомегалия, макросомия (крупный плод с массой 4 и более килограмм).

Во время родов крупный плод создает осложнения как для себя, так и для матери.

После рождения сразу прекращается поток материнской глюкозы к плоду, а гиперинсулинемия сохраняется – у ребенка развивается неонатальная гипогликемия, которая требует вливания ему глюкозы. Особенно тщательно надо следить за ребенком в первые 24 ч после рождения.

Все вышеописанное входит в понятие диабетической эмбриопатии или фетопатии.

В тяжелых случаях высок процент гибели плода. Внутриутробная гибель плода чаще всего происходит на 32–36-й и 39–40-й нед.

Сроки госпитализации беременной с сахарным диабетом в стационар

1. Впервые возникшая беременность – для решения вопроса о целесообразности продолжения беременности.
2. 24–28-я нед. – повышение потребности в инсулине.
3. За 4 нед. до родов – при наличии неблагоприятных факторов. За 2 нед. – при удовлетворительном течении беременности.
4. В любом сроке – при показателях сахара в крови более 5,5 ммоль/л натощак и в течение дня более 8 ммоль/л.

Диетотерапия во время беременности

Расчет калорийности питания во время беременности:

1. Вес менее 80 % от идеальной массы тела – вес в кг × 40 ккал в день.
2. Вес 80–120 % от идеальной массы тела – вес в кг × 30 ккал на кг в день.
3. Вес более 120 % от идеальной массы тела – вес в кг × 24 ккал на кг в день.
4. Вес более 150 % от идеальной массы тела – вес в кг × 12–20 ккал на кг в день.

Прибавка в весе за беременность должна быть:

I триместр – 2,5–3 кг.

II триместр – 300 г/нед.

III триместр – 400 г/нед.

Всего за беременность женщина должна набрать не более 10–12,5 кг.

Соотношение белков, жиров, углеводов: Б – 25 %, Ж – 25 %, У – 50 % (1:1:2).

Лучше пищу принимать часто, небольшими порциями (5–6 раз в день), чтобы не допускать постпрандиальной гипергликемии и голодного кетоза натощак.

Рекомендуется:

1. Контроль веса плода по УЗИ.
2. У женщины 1–2 раза в неделю (в идеале) определять ацетон в моче.
3. Применять человеческий инсулин.
4. Контроль АД (не допускать АД более 140/90 мм рт. ст.).
5. Исследование функции почек.
6. Осмотр акушера-гинеколога.
7. Осмотр глазного дна окулистом.

Как быть при рвоте беременных?

Особой проблемой может стать утренняя рвота. Больная перед завтраком ввела короткий инсулин в расчете на ХЕ, а после завтрака возникла рвота – может развиться гипогликемия.

Рекомендуется завтрак в перерасчете на меньшее количество ХЕ и, соответственно, вводить меньше короткого инсулина.

Например, если уже до завтрака женщина чувствует тошноту, то из предосторожности дозу ИКД надо ввести несколько меньше, чем посчитала по ХЕ. То есть на 4 ХЕ требуется 8 ЕД ИКД, а вводят 5 ЕД. Если после завтрака все же будет рвота, то меньшая доза ИКД сможет предотвратить гипогликемию. Если рвоты не будет, надо через 2 ч проверить уровень гликемии и при необходимости (повышенный сахар крови) добавить недостающие 3 ЕД.

Высокий уровень глюкозы крови натощак

При беременности количество кортизола в крови увеличивается, достигая максимума, как правило, в ранние утренние часы. В это время ослабевает действие ночного продленного инсулина, введенного вечером накануне – повышается гликемия натощак.

Можно 1) делать ИПД в 23–24 ч или 2) делать в 5–6 утра подколку ИКД в дозе 2–6 ЕД. Дозу подбирать так, чтобы не было гипогликемии без приема пищи.

Родоразрешение у женщин с сахарным диабетом

В какие сроки беременности должно быть родоразрешение?

Если течение беременности и СД удовлетворительное – нет необходимости в досрочном родоразрешении (36–37 нед.). В настоящее время роды должны быть в сроке 38–40 нед.

Сам по себе СД не служит абсолютным показанием к кесареву сечению. Женщина может рожать через естественные родовые пути.

Досрочное прерывание беременности не рекомендуется проводить ранее 37 нед.

Показания к досрочному консервативному медикаментозному родоразрешению

1. Поздний токсикоз, плохо поддающийся лечению.
2. Нарастающее многоводие.
3. Нарушения жизнедеятельности плода.
4. Повторные выраженные гипогликемии у матери.

Абдоминальное кесарево сечение

Экстренные показания:

• нарастание симптомов ретинопатии (свежие множественные кровоизлияния);
• ухудшение диабетической нефропатии с развитием почечной недостаточности;
• прогрессирующая гипоксия плода, ослабление его сердцебиения;
• кровотечение, обусловленное предлежанием и отслойкой плаценты.

Плановое кесарево сечение:

• поперечное или косое положение плода;
• тазовое предлежание крупного плода;
• узкий таз;
• крупный плод;
• рубцы на матке.

Инсулинотерапия во время и после родов

1. Физиологические роды в обычные сроки, без стимуляции:

• До срока предполагаемых родов – обычная болюс-базальная схема введения инсулинов (ежедневный самоконтроль не менее 4 раз в сутки).

• В день предполагаемых по сроку родов – ИПД утром не вводить. Пациентка ест, вводит ИКД. Начинается контроль сахаров каждые 2–3 ч. При сахаре менее 8,8–10 ммоль/л вводится 5–10 % глюкоза, при повышении сахара крови более 10 ммоль/л подкалывается короткий инсулин (в зависимости от сахара 2–4–6 ЕД) и раствор Рингера. Снижение сахара менее 10 ммоль/л – вновь 5 % глюкоза. С дозой ИКД надо быть осторожным, чтобы не допустить гипогликемии у роженицы. Этот режим применим на период схваток и родоразрешения. Немецкие эндокринологи поддерживают уровень гликемии в родах от 5,5 до 8,8 ммоль/л.

• Если ИПД был введен в обычной полной дозе и началась родовая деятельность, необходим контроль сахаров каждые 2–3 ч. Принцип тот же: при сахаре менее 8,8–10 ммоль/л вводится 5 % глюкоза, при сахаре более 10 подкалывается ИКД + раствор Рингера.

• Если во время схваток и родоразрешения значительно увеличивается гликемия, то учащается контроль сахаров (каждые 1–2 ч) и ИКД вводится каждые 1–2 ч по 4–6 ЕД (под контролем гликемии) + внутривенно капельно раствор Рингера.

2. При плановом кесаревом сечении (оперировать с утра в первую очередь) и запланированном досрочном родоразрешении со стимуляцией женщина с утра не ест, ИПД не вводит. Вводится 50 % от обычной дозы ИКД. Начинают вводить 5–10 % глюкозу внутривенно.

Контроль сахаров каждые 1–2–3 ч (чаще 2).

В раннем послеоперационном периоде лучше всего обходиться без ИПД, вести больную на ИКД.

Сразу после родов потребность в инсулине может снизиться в 2–3 раза. Эта сниженная потребность в инсулине может сохраняться в течение 1–2–7 дней. На следующий день после родов доза инсулина должна быть снижена.

Как правило, через неделю после родов доза инсулина возвращается к той, которая была до беременности (необходим ежедневный 4-кратный контроль сахаров).

Ребенок (новорожденный) сразу после родов должен быть осмотрен педиатром-неонатологом. Сразу надо определить сахар в крови, т. к. высок риск развития неонатальной гипогликемии. Если у ребенка сахар снижен, необходимо введение глюкозы: 1 г сухого вещества на 1 кг массы тела ребенка в виде 10–20 % глюкозы.

Для лучшего усвоения материала решите тестовый контроль и клинические задачи.

Тестовый контроль № 2 (сахарный диабет)

Тестовый контроль № 2

1. Какие клетки поджелудочной железы вырабатывают инсулин:

а) α-клетки

б) β-клетки

в) δ-клетки

г) клетки ацинусов

2. Какие из нижеперечисленных симптомов нехарактерны для явного СД:

а) полидипсия

б) полиурия

в) нормогликемия

г) глюкозурия

3. Патогенез полиурии при СД:

а) повышение осмотического давления в канальцах вследствие глюкозурии

б) понижение осмотического давления в канальцах вследствие глюкозурии

в) повышение клубочковой фильтрации

4. Укажите нормальное содержание глюкозы в крови натощак в ммоль/л по методу Хагедорна – Иенсена:

а) 10–15

б) 1,3–3,1

в) 4, 4–6,6

г) 6,6–7,8

5. Для СД 1-го типа не характерно:

а) наследственная предрасположенность

б) начало заболевания острое в молодом возрасте

в) начало заболевания старше 40 лет у лиц с ожирением

г) проявление выраженными симптомами (жажда, полиурия, похудание)

6. Укажите уровень гликемии через 2 ч после «нагрузки» глюкозой при явном СД (в ммоль/л):

а) 4,6

б) 5,5

в) 6, 4

г) 11,1

7. Укажите величину гликемии в ммоль/л, при которой глюкоза начинает экскретироваться с мочой:

а) 8

б) 9

в) 10

8. Какое осложнение СД характеризуется расширением венул сетчатки, развитием в ней микроаневризм, кровоизлияний, экссудатов:

а) артериальная гипертензия
б) макроангиопатия
в) ретинопатия
г) нейропатия

9. Оральный глюкозотолерантный тест не показан:
а) при содержании глюкозы в крови натощак 5,7–6,9 ммоль/л
б) лицам с ожирением и гипертонической болезнью, хроническим панкреатитом
в) при наличии СД у кровных родственников
г) женщинам, родившим живой или мертвый плод весом более 4 кг
д) при 2-кратном обнаружении глюкозы крови натощак больше 7 ммоль/л

10. Какой вид комы характеризуется следующими признаками: бледное лицо, иногда красно-розовая окраска кожи, зрачки сужены, дыхание редкое, глубокое, шумное, мягкие глазные яблоки при надавливании, снижение тонуса мышц конечностей, запах ацетона изо рта:
а) гиперкетонемическая
б) гипогликемическая
в) гиперосмолярная
г) гиперлактацидемическая

Клинические задачи по теме «Сахарный диабет»

Задача № 5

Больная П., 34 лет, поступила в стационар с жалобами: резкая слабость, снижение остроты зрения, выраженная жажда – до 6 л в сутки, обильное ночное мочеиспускание до 4 раз, сонливость, ломота в правом коленном суставе, тошнота.

При обследовании: состояние больной средней тяжести, больная заторможена, на вопросы отвечает с трудом. Отеки вокруг глаз. Запах моченых яблок изо рта. Кожа сухая. Шумное дыхание, слышимое на расстоянии. ЧДД 26 в минуту, ЧСС 112 уд./мин, АД 90/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот спокойный. Правый коленный сустав отечен, гиперемирован, резко болезнен при пальпации. Во время пункции сустава получено 7 мл желтой, густой, мутной жидкости.

Общий анализ крови: Hb 70 г/л; эр.2 800 000, СОЭ 35 мм/ч, глюкоза крови 18,6 ммоль/л, креатинин крови 450 мкмоль/л; остаточный азот 43 ммоль/л; мочевина 13,8 ммоль/л.

Общий анализ мочи: белок 0,54 г/л, относительная плотность 1012, ацетон +++, сахар 7 %, эритроциты – един. в поле зрения, лейкоциты – 7–8 в поле зрения.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача № 6

Больная 48 лет поступила в клинику с жалобами на выраженную жажду (выпивает до 5 л жидкости), обильное и частое мочеиспускание, особенно ночью, зуд в промежности. Больна в течение 3 мес.

При осмотре: повышенного питания. Рост 166 см. Вес 88 кг. Кожные покровы обычной окраски и влажности, в легких везикулярное дыхание. ЧСС 74 уд./мин, АД 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык сухой. Живот спокойный. Отеков нет.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1035, белка нет, сахар 2 %, ацетон (–).

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача № 7

У больной 42 лет, находившейся в стационаре по поводу СД 1-го типа, через 2 ч после еды появились дрожь в теле, потливость, снижение остроты зрения.

При осмотре кожные покровы бледные, влажные. На вопросы отвечать отказывается,

агрессивна. В легких везикулярное дыхание. Пульс 98 уд./мин, АД 90/50 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык влажный. Живот спокойный. В крови уровень глюкозы 2,8 ммоль/л.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Болезнь Аддисона (надпочечниковая недостаточность, бронзовая болезнь)

Болезнь Аддисона

Под этим названием объединяют синдромы, вызванные гипофункцией коры надпочечников (гипокортицизмом). Клинические проявления надпочечниковой недостаточности обусловлены дефицитом глюкокортикоидов и (реже) минералокортикоидов.

Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) – это следствие первичного заболевания надпочечников, при котором разрушается более 90 % клеток коркового вещества, секретирующих кортикостероиды.

Вторичная надпочечниковая недостаточность обусловлена заболеваниями гипоталамуса или гипофиза, приводящими к дефициту кортиколиберина или АКТГ (или и того, и другого гормона одновременно).

Таблица 12. Отличия первичной и вторичной хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН)

Показатели	Первичная ХНН	Вторичная ХНН
Гиперпигментация кожи и слизистых	Есть	Нет
Уровень АКТГ в крови	Повышен	Снижен
Гипотиреоз	Редко	Часто
Гипогонадизм	Редко	Часто

Показатели	Первичная ХНН	Вторичная ХНН
Отставание роста	Нет	Часто
Уровень ТТГ в крови	Нормален, повышен при синдроме Шмидта	Снижен
Уровень T_3, T_4	Нормальный	Снижен
Дефицит СТГ	Нет	Часто
Уровень в крови ЛГ, ФСГ	Нормальный	Снижен

Надпочечниковая недостаточность может быть острой и хронической.

Хроническая надпочечниковая недостаточность

Этиология

Хроническая надпочечниковая недостаточность может быть первичной и вторичной; клиническая картина в этих случаях несколько различается.

В последнее время самая распространенная причина первичной надпочечниковой недостаточности – аутоиммунное поражение коры надпочечников (примерно 80 % случаев). Аутоиммунное поражение надпочечников может сопровождаться другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями, например инсулинзависимым СД и гипотиреозом, а иногда и гипогонадизмом, гипопаратиреозом и аутоиммунным гастритом (аутоиммунный полигландулярный синдром типа I).

В первой половине XX века ведущей причиной хронической первичной надпочечниковой недостаточности был туберкулез. В наши дни только 10–20 % случаев первичной надпочечниковой недостаточности обусловлены туберкулезным поражением надпочечников.

Клиническая картина

Симптомы, общие для первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловлены в первую очередь дефицитом глюкокортикоидов и включают утомляемость, слабость, анорексию, тошноту и рвоту, пигментацию кожи и слизистых оболочек, артериальную гипотензию и, периодически, гипогликемию. Рутинные лабораторные показатели могут быть нормальны или характеризуются снижением содержания Na, Cl и HCO3 в сыворотке крови при повышении содержания K. Истощение объема внеклеточной жидкости усиливает артериальную гипотензию.

При первичной надпочечниковой недостаточности поражаются клетки клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующие минералокортикоиды, что приводит к гипоальдостеронизму. Симптомы гипоальдостеронизма: потеря натрия, повышенное потребление соли, гиповолемия, артериальная гипотония, гиперкалиемия, легкий метаболический ацидоз.

Поскольку при первичной надпочечниковой недостаточности гипофиз не повреждается, дефицит кортизола вызывает компенсаторное повышение секреции АКТГ и меланоцитстимулирующий гормон, что приводит к гиперпигментации кожи и слизистых.

Гиперпигментация чаще всего заметна вокруг губ и на слизистой щек, а также на открытых или подвергающихся трению частях тела. При аутоиммунном поражении надпочечников могут одновременно наблюдаться множественные веснушки, разлитая гиперпигментация и витилиго.

Секреция андрогенов также снижается, что приводит к уменьшению подмышечного и лобкового оволосения.

Вторичная надпочечниковая недостаточность не сопровождается гипоальдостеронизмом, поскольку синтез минералокортикоидов контролируется не АКТГ, а ренин-ангиотензиновой системой. Нет и гиперпигментации, поскольку уровни АКТГ и меланоцитстимулирующего гормона снижены. Важный признак вторичной надпочечниковой недостаточности – сопутствующие патологии, обусловленные дефицитом лютеинезирующего гормона и ФСГ, ТТГ или СТГ (соответственно вторичный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз и задержка роста).

Гипоадреналовый криз (острая надпочечниковая недостаточность, аддисонический криз)

Этиология

Тяжелые инфекции, прием метирапона, травма или хирургическое вмешательство у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут спровоцировать гипоадреналовый криз.

Клиническая картина

Высокая лихорадка, дегидратация, тошнота, рвота и падение АД, которое быстро приводит к обмороку. При дефиците минералокортикоидов наблюдаются гиперкалиемия и гипонатриемия. Дегидратация приводит к повышению азота мочевины крови и (не всегда) к гиперкальциемии. Гипоадреналовый криз может быть вызван двусторонним кровоизлиянием в надпочечники, например при передозировке гепарина или в родах (синдром Уотерхауса – Фридериксена).

Ятрогенная надпочечниковая недостаточность

Длительное лечение глюкокортикоидами угнетает гипоталамогипофизарно-надпочечниковую систему. Устойчивость этой системы к экзогенным глюкокортикоидам у разных больных неодинакова. Обычные симптомы угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы после отмены глюкокортикоидной терапии: слабость, утомляемость, депрессия, артериальная гипотония. При тяжелом стрессе, если вовремя не увеличить дозу глюкокортикоидов, у больного может развиться гипоадреналовый криз.

Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы иногда проявляется резкой слабостью во время или после незначительных стрессов или недомоганий, например при респираторных заболеваниях.

Клинические симптомы могут отсутствовать, и только биохимические сдвиги (например, сниженная секреция кортизола в пробах с АКТГ) свидетельствуют о недостаточности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ятрогенную надпочечниковую недостаточность следует заподозрить в следующих случаях:

1. У любого больного, получавшего преднизолон в дозе 15–30 мг/сут на протяжении 3–4 нед. У таких больных после отмены глюкокортикоидной терапии угнетение гипоталамогипофизарно-надпочечниковой системы может сохраняться в течение 8–12 мес.
2. У любого больного, получавшего преднизолон в дозе 12,5 мг/сут на протяжении 4 нед., угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может сохраняться в течение 1–4 мес.
3. У любого больного с синдромом Кушинга после удаления аденомы или злокачественного новообразования надпочечника.
4. У любого больного со снижением секреции кортизола в ответ на АКТГ, получающего глюкокортикоиды (независимо от дозы и продолжительности глюкокортикоидной терапии).

Диагностика

Общие подходы к диагностике

Необходимо определение способности надпочечников продуцировать стероиды.

Быстрым скрининг-тестом служит внутривенное введение 25 ЕД АКТГ (кортикотропина) с определением уровня кортизола в плазме крови в базальных условиях и через 30 и 60 мин после введения препарата. Прирост менее 70 мкг/л от исходного говорит о недостаточности надпочечников.

Для дифференциальной диагностики первичной и вторичной недостаточности надпочечников вводят кортикотропин со скоростью 2 ЕД/ч в течение 24 ч. У здоровых экскреция 17-гидроксистероидов повышается до 25 мг, а уровень кортизола в плазме крови растет и составляет более 400 мкг/л.

При вторичной недостаточности максимальное повышение уровня 17-гидроксистероидов в моче составляет 3–20 мг в день, а концентрация кортизола в плазме крови варьирует в пределах 100–400 мкг/л. При первичном заболевании наблюдают менее значительные реакции.

Лабораторная диагностика

Короткая проба с АКТГ

Используют синтетический аналог АКТГ – ветракозактид, мощный и быстродействующий стимулятор секреции кортизола и альдостерона. Пробу можно проводить в стационаре или амбулаторно. Ни время суток, ни прием пищи не влияют на точность результатов.

Методика

1. Берут кровь для определения базальных уровней кортизола и альдостерона в сыворотке и АКТГ в плазме. Определение альдостерона и АКТГ помогает отличить первичную надпочечниковую недостаточность от вторичной.

2. Внутривенно или внутримышечно вводят 0,25 мг ветракозактида. Для внутривенного введения ветракозактид разводят в 2–5 мл физиологического раствора; продолжительность инфузии 2 мин.

3. Через 30 и 60 мин после введения ветракозактида берут кровь для определения уровней кортизола (и при необходимости – альдостерона и АКТГ).

Оценка результатов

В норме уровень кортизола после введения ветракозактида повышается не менее чем на 10 мкг. Если базальная концентрация кортизола превышала 20 мкг, результаты пробы недостоверны. Нормальная секреторная реакция позволяет с уверенностью исключить первичную надпочечниковую недостаточность. У больных со вторичной надпочечниковой недостаточностью реакция на ветракозактид обычно снижена, но иногда бывает нормальной.

Первичную надпочечниковую недостаточность можно отличить от вторичной, измерив базальный уровень АКТГ и уровень альдостерона до и после введения ветракозактида.

При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень АКТГ повышен (обычно > 250 пг/мл), тогда как при вторичной он снижен или находится в пределах нормы. При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона снижен, а после введения ветракозактида секреция альдостерона не усиливается.

При вторичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона в пределах нормы или снижен, но через 30 мин после введения ветракозактида концентрация альдостерона возрастает не менее чем на 111 пмоль/л.

Если секреторная реакция надпочечников на АКТГ не нарушена, но имеются клинические признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, используют другие пробы, которые позволяют выявить снижение резерва АКТГ (например, пробы с метирапоном).

Короткая проба с метирапоном

Цель: установить или подтвердить диагноз надпочечниковой недостаточности. Проба особенно полезна, когда есть основания подозревать вторичную надпочечниковую недостаточность.

Метирапон – это ингибитор 11-β-гидроксилазы, фермента коры надпочечников, превращающего 11-дезоксикортизол в кортизол. Снижение уровня кортизола после введения метирапона стимулирует секрецию АКТГ, который активирует синтез глюкокортикоидов. Поскольку конечный этап синтеза кортизола блокирован метирапоном, происходит накопление непосредственного предшественника кортизола – 11-дезоксикортизола.

Последний не подавляет секрецию АКТГ по принципу обратной связи, и потому уровни АКТГ и 11-дезоксикортизола продолжают повышаться. Измеряют концентрацию 11-дезоксикортизола в сыворотке или в моче (где он присутствует в виде тетрагидро 11-дезоксикортизола). Определение 11-дезоксикортизола в сыворотке – более чувствительный метод, поскольку содержание этого метаболита в крови возрастает в гораздо большей степени, чем в моче.

Методика

1. Метирапон дают внутрь в 24:00. При весе < 70 кг доза составляет 2 г, при весе 70–90 кг – 2,5 г, при весе > 90 кг – 3 г. Препарат принимают с едой, чтобы уменьшить тошноту.

2. На следующее утро в 8:00 определяют содержание кортизола и 11-дезоксикортизола в

сыворотке.

Оценка результатов

В норме концентрация 11-дезоксикортизола после введения метирапона должна превышать 7,5 мкг. При первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности концентрация 11-дезоксикортизола не достигает 5 мкг.

Метирапоновая блокада считается полной при концентрации кортизола менее 5 мкг. Если у больного с почти нормальной реакцией на АКТГ уровень 11-дезоксикортизола после введения метирапона менее 5 мкг, диагностируют вторичную надпочечниковую недостаточность. При обследовании больных, получающих фенитоин, дозу метирапона увеличивают, так как фенитоин ускоряет выведение его почками.

Короткая проба с метирапоном проще и безопаснее длинной пробы с многократным приемом препарата. Однако и при проведении короткой пробы необходимо соблюдать осторожность, особенно при подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность, поскольку есть угроза гипоадреналового криза. Перед назначением проб с метирапоном нужно убедиться, что клетки коры надпочечников реагируют на АКТГ (провести пробу с АКТГ). Если реакция на АКТГ резко ослаблена, пробы с метирапоном нецелесообразны.

Побочные эффекты метирапона: раздражение слизистой желудка, тошнота, рвота. Если клинический диагноз первичной надпочечниковой недостаточности не вызывает сомнений, пробы с метирапоном имеют большой диагностической ценности.

Лечение

Хроническая надпочечниковая недостаточность

При первичной надпочечниковой недостаточности необходима заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

Заместительная глюкокортикоидная терапия. Назначают преднизолон внутрь в дробных дозах: 5 мг утром и 2,5 мг вечером. Такое лечение покрывает потребность в глюкокортикоидах у больных любого роста и веса. Следует учитывать, однако, что уровень секреции кортизола прямо пропорционален площади поверхности тела и повышается при физической нагрузке, а при ожирении обмен кортизола ускоряется. Поэтому при ожирении или больших физических нагрузках могут потребоваться большие дозы.

Увеличивать дозы приходится и в тех случаях, когда больные одновременно получают лекарственные средства, ускоряющие обмен кортикостероидов (например, барбитураты, фенитоин, рифампицин).

Напротив, у пожилых, при тяжелых заболеваниях печени (замедление обмена кортикостероидов), при СД, артериальной гипертонии, язвенной болезни показаны меньшие дозы преднизолона.

Критерии правильного выбора доз преднизолона: увеличение веса и исчезновение гиперпигментации.

Заместительная минералокортикоидная терапия. Назначают синтетический минералокортикоид флудрокортизон (Кортинефф) внутрь в дозе 0,05–0,3 мг 1 раз в сутки. После восстановления объема циркулирующей крови и устранения гипонатриемии можно начать прием флудрокортизона по 0,1 мг/сут при неограниченном потреблении соли. Если имеется стойкая артериальная гипотония в положении лежа или ортостатическая гипотония либо стойкая гиперкалиемия, дозу флудрокортизона увеличивают. Наоборот, артериальная гипертония, гипокалиемия и отеки – показания для уменьшения дозы. Дозу флудрокортизона изменяют постепенно (на 0,05 мг/сут).

Некоторым больным с гипогонадизмом требуется **заместительная терапия половыми гормонами** .

Обучение больных. Прежде всего, больного предупреждают о том, что при сопутствующих заболеваниях необходимо корректировать дозы глюкокортикоидов. Больной должен всегда носить жетон или браслет с надписью «надпочечниковая недостаточность» и с

указанием потребности в глюкокортикоидах. Для длительных поездок рекомендуют иметь с собой флаконы с кортизона ацетатом для инъекций, а также ампулы для внутримышечных инъекций, а также ампулы с гидрокортизоном (100 мг) для внутривенного введения (на случай оказания неотложной помощи медицинскими работниками).

Сопутствующие заболевания и стресс требуют коррекции доз глюкокортикоидов , но не минералокортикоидов. При легких заболеваниях и травмах (например, при респираторных инфекциях, удалении зубов) принимают удвоенные дозы глюкокортикоидов до тех пор, пока состояние не нормализуется. При рвоте или поносе больного госпитализируют, т. к. прием глюкокортикоидов внутрь в этих случаях неэффективен и может быстро развиться дегидратация. При тяжелых стрессах максимальная суточная потребность в глюкокортикоидах эквивалентна 300 мг гидрокортизона.

Накануне хирургического вмешательства (вечером) внутривенно вводят 100 мг гидрокортизона, затем по 100 мг каждые 8 ч. Это лечение продолжают в послеоперационном периоде до тех пор, пока состояние больного не стабилизируется. После стабилизации состояния дозу быстро уменьшают (за 3–5 дней) до исходных величин. Увеличивать дозы минералокортикоидов не требуется, поскольку гидрокортизон обладает достаточной минералокортикоидной активностью. При тяжелых травмах, неотложных операциях, сепсисе, инфаркте миокарда проводят такое же лечение, как при гипоадреналовом кризе.

Вторичная надпочечниковая недостаточность

При вторичной надпочечниковой недостаточности лечение минералокортикоидами не требуется. При сопутствующем дефиците лютеинезирующего гормона и ФСГ может возникнуть необходимость в заместительной терапии половыми гормонами.

Гипоадреналовый криз, неотложная помощь

1. Гидрокортизон в дозе 100 мг внутривенно струйно.
2. Инфузионная терапия (0,9 % NaCl и 5 % глюкоза внутривенно).
3. Инфузия гидрокортизона в течение 24 ч со скоростью 100 мг за 8 ч.
4. Когда состояние больного стабилизируется, дозу гидрокортизона постепенно снижают (на треть в сутки). Когда доза гидрокортизона станет ниже 100 мг/сут, добавляют флудрокортизон (0,1 мг/сут). Обычно для достижения поддерживающей дозы требуется 5 дней.

Ятрогенная надпочечниковая недостаточность

Рекомендуется прием глюкокортикоидов через день. На начальном этапе лечения глюкокортикоиды принимают каждый день. Желателен однократный прием всей суточной дозы в ранние утренние часы, что наиболее соответствует биоритму секреции эндогенного кортизола. Чтобы предупредить осложнения, используют глюкокортикоиды короткого действия (гидрокортизон, преднизолон), длительно действующие препараты (дексаметазон, беклометазон).

Интервал между приемами короткодействующих препаратов достаточен для частичного восстановления функции гипоталамогипофизарно-надпочечниковой системы. Затем постепенно переходят с однократного ежедневного приема глюкокортикоидов на однократный прием через день. Первый вариант смены режима лечения: больного одномоментно переводят на прием глюкокортикоидов через день; суточную дозу глюкокортикоидов при этом удваивают (например, по 50–100 мг в ранние утренние часы через день).

Второй вариант: по 5 мг из ежедневной дозы преднизолона переносят на следующий день. Когда доза, приходящаяся на «разгрузочный» день, снизится до 5 мг, ее продолжают уменьшать со скоростью 1 мг/сут.

Снижение дозы глюкокортикоидов

Как только доза преднизолона снизится до 5 мг/сут, переходят на гидрокортизон по 20–25 мг каждое утро. Поскольку гидрокортизон быстро выводится из крови, интервал между приемами препарата достаточен для частичного восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ежемесячно определяют уровень кортизола в сыворотке в 8:00. Уровень кортизола менее 10 мкг свидетельствует о том, что функция гипоталамогипофизарно-надпочечниковой системы еще не восстановилась. Когда уровень кортизола в 8:00 превысит 10 мкг, гидрокортизон можно отменить.

Для детальной оценки функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проводят пробу с АКТГ. Повышение концентрации кортизола в сыворотке более чем на 6 мкг или максимальная концентрация кортизола более 20 мкг указывают на полное восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Если уровень кортизола в 8:00 более 10 мкг%, но реакция на АКТГ снижена, то при тяжелых сопутствующих заболеваниях могут вновь потребоваться экзогенные глюкокортикоиды. Эта потребность будет сохраняться до тех пор, пока секреторная реакция надпочечников на АКТГ не нормализуется.

Кортинефф – синтетический гормон коры надпочечников, фторированное производное гидрокортизона. Обладает выраженной минералокортикоидной активностью, равной активности альдостерона.

Воздействует на дистальную часть почечных канальцев, усиливая обратное всасывание натрия и воды, а также увеличивая выделение калия и ионов водорода. Влияет также на выделение воды и электролитов толстым кишечником, потовыми и слюнными железами.

Увеличение объема внеклеточной жидкости и задержка натрия в организме приводят к повышению АД. Однако повышение АД при длительном применении Кортинеффа связано с увеличением периферического сопротивления, а не с влиянием препарата на водно-электролитный обмен.

Кортинефф в дозах, превышающих терапевтические, может угнетать функцию коры надпочечников и вилочковой железы, тормозить секрецию АКТГ гипофизом, а также может усиливать отложение гликогена в печени, а при недостаточном количестве белка в пище приводить к отрицательному азотистому балансу.

Кортинефф оказывает в 100 раз более сильное минералокортикоидное действие, и в 10–15 раз более сильное противоспалительное действие, чем гидрокортизон. Время действия препарата от 1 до 2 дней.

Что касается гидрокортизона, он должен применяться с заместительной целью в дозе 15–37,5 мг/сут.

Даже столь небольшое количество, так же как 10 мг преднизолона в день в течение 3 нед., может вызвать супрессию надпочечников длительностью до 1 года.

Стресс усиливает надпочечниковый криз у таких больных, даже спустя месяцы после применения глюкокортикоидов, такие больные должны иметь при себе соответствующую информацию для экстремальных случаев. Длительная терапия глюкокортикоидами в фармакологических дозах ведет к увеличению массы тела, артериальной гипертензии, «кушингоидному» изменению лица, СД, остеопорозу, миопатии, повышению внутриглазного давления, ишемическому некрозу костей, инфекции, гиперхолестеринемии, гиперлипопротеидемии IV типа и другим эффектам.

Феохромоцитома

Термин «феохромоцитома» предложен в 1912 г. Pick для обозначения опухолей, клетки которых окрашиваются солями хрома в темный цвет. Эти опухоли могут исходить из клеток мозгового слоя надпочечников и вненадпочечниковой хромаффинной ткани. Главное свойство таких опухолей в их способности вырабатывать избыточное количество катехоламинов.

Феохромоцитомой (ФХЦ) называют опухоли мозгового слоя надпочечников или эктопической эндокринной ткани, продуцирующие избыточное количество катехоламинов. Иногда вненадпочечниковые опухоли обозначают как параганглиома. Некоторые авторы

(К. Н. Казеев) называют катехоламинпродуцирующие опухоли, исходящие из мозгового вещества надпочечников или вненадпочечниковой хромаффинной ткани, хромаффиномами, различая среди них доброкачественные (ФХЦ) и злокачественные (феохромобластомы).

Этиология, патогенез, классификация

Этиология ФХЦ не выяснена. В 10 % случаев ФХЦ прослеживается в нескольких поколениях одной семьи. Наиболее часто ФХЦ возникает в возрасте 20–50 лет, хотя возможно развитие таких опухолей в любом возрасте.

Истинная распространенность ФХЦ не установлена. По данным вскрытий, она составляет 0,011–0,25 %. У больных с артериальной гипертензией ФХЦ встречается в 0,04–1,3 % случаев.

В 85–90 % случаев ФХЦ расположена в надпочечниках (чаще в правом), в 10 % случаев надпочечниковые опухоли двусторонние. Вненадпочечниковые ФХЦ чаще расположены в симпатической цепочке по ходу брюшной аорты (более 90 %), затем – в органе Цуккеркандля (5 %), втором по величине после надпочечников коллекторе хромаффинной ткани, расположенном кпереди от брюшной аорты в области нижней мезентериальной артерии, в грудной полости (2 %), в области головы и шеи (0,1 %). Множественные вненадпочечниковые ФХЦ значительно чаще встречаются у детей, чем у взрослых. Локализация вненадпочечниковых ФХЦ может быть самой разнообразной: в межпредсердной перегородке, почках, простате, мочевом пузыре, стенке кишечника, печени, поджелудочной железе, интраоорбитально и т. д.

Клиническая картина

Очень разнообразные клинические симптомы ФХЦ (всего около 80) дали основание назвать это заболевание «великим имитатором».

На первый план выступают симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, возникающие под влиянием катехоламинов, секретируемых опухолью и, как правило, развитием артериальной гипертензии, имеющей различное клиническое течение: кризовое – когда гипертензивные кризы возникают на фоне исходно нормального АД, постоянно-кризовое – когда гипертензивные кризы возникают на фоне повышенного АД, и постоянное – когда постоянно повышенное АД не сопровождается гипертензивными кризами.

По данным НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ВКНЦ, кризовая артериальная гипертензия бывает у 25 % больных, постоянная артериальная гипертензия – у 25 % больных, постоянно-кризовая – у 50 % больных. При этом у всех больных ФХЦ при суточном мониторировании АД отмечается нарушение ритма АД с отсутствием снижения его в ночное время.

У больных с пароксизмальной артериальной гипертензией развернутая клиническая картина обычно проявляется во время криза, сопровождающегося резким повышением АД. Кризы могут возникать в одно и то же время, чаще нерегулярно, причем симптомы криза и очередность их проявления, как правило, одинаковы. Провоцировать гипертензивные кризы могут эмоциональные напряжения, механические факторы (пальпация живота, обильная еда, определенное положение тела), некоторые пищевые продукты, лекарственные препараты, диагностические исследования, оперативные вмешательства.

Гипертензивный криз проявляется сильной головной болью, сердцебиением и перебоями в работе сердца, выраженной потливостью, бледностью кожи (очень редко – гиперемией), похолоданием конечностей, их тремором, тошнотой, рвотой, болями в области сердца и в животе, страхом смерти. Во время кризов у больных могут возникнуть расстройства зрения (вплоть до амавроза), слуха, может повышаться температура тела, возникать слезотечение, мидриаз, экзофтальм.

Во время криза возможны лейкоцитоз, гипергликемия, лимфоцитоз, эозинофилия, гиперкалиемия, гипербилирубинемия, повышение содержания в крови жирных кислот, а также протеинурия, глюкозурия, эритроцитурия. Иногда повышается содержание в крови азотистых шлаков.

На ЭКГ регистрируются различные нарушения ритма и проводимости, изменения сегмента *ST* и зубца *T* . Гипертензивный криз может продолжаться в течение нескольких дней, но в большинстве случаев длительность его не превышает 1 ч. Во время криза или после его окончания в некоторых случаях выделяется большое количество мочи.

Криз может осложниться нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда, отеком легких, гипертензивной энцефалопатией, отслойкой сетчатки, геморрагическим некрозом опухоли. Некроз обычно возникает на фоне высокого АД, болей в животе, тошноты, рвоты, которые вскоре сменяются картиной шока. Освобождение чрезмерного количества катехоламинов из опухоли может вызывать выраженную вазоконстрикцию, как общую, так и (очень редко) внутри самой опухоли, что вызывает аваскулярный некроз опухоли. Иногда кризовые состояния у больных ФХЦ сопровождаются гипотонией либо чередованием в течение короткого времени эпизодов резкого повышения и падения АД. Такие колебания АД настораживают в плане наличия ФХЦ.

Из разнообразных симптомов ФХЦ (в том числе и вне кризов) чаще других наблюдаются головные боли, ощущение сердцебиения и потливость. Головные боли чаще пульсирующие, обычно локализуются в затылочной или лобной области, иногда бывают генерализованными и сопровождаются чувством сдавления. Ощущение сердцебиения может сопровождать как тахикардию, так и брадикардию. Гипергидроз больше выражен в верхней половине тела.

Неустойчивость АД при ФХЦ часто проявляется при изменении положения тела. Наличие ортостатической гипотонии отмечается у 70 % больных ФХЦ. Нередко ортостатической гипотонии сопутствует постуральная тахикардия.

У больных ФХЦ довольно часто (30 % случаев) развивается синдром злокачественной артериальной гипертензии (АД больше 220/130 мм рт. ст., нейроретинопатия).

Длительно существующая ФХЦ приводит к развитию гипертрофии миокарда (чаще в случаях с постоянной формой артериальной гипертензии), вызывает специфический миокардит, который может осложниться застойной недостаточностью кровообращения.

У больных ФХЦ, хотя и редко, возможно развитие инфаркта миокарда с локализацией в правом или левом желудочках. Обычно инфаркт миокарда возникает у больных в операционной или непосредственно после операции, когда в кровоток в результате манипуляций с опухолью поступает большое количество катехоламинов. Следует помнить о возможности развития инфарктоподобных изменений ЭКГ при ФХЦ, особенно во время кризов.

Поражение периферических сосудов вызывает соответствующую клиническую картину: парестезии и боли в конечностях, перемежающуюся хромоту и острую артериальную окклюзию, трофические изменения кожи и гангрену конечностей, паралитическую кишечную непроходимость, ишемический энтероколит, инфаркты кишечника, желудочно-кишечные кровотечения. Часто основой поражения сосудов является их спазм. Атеросклероз сосудов встречается примерно у 30 % больных ФХЦ.

Больные ФХЦ, особенно с надпочечниковой локализацией, часто жалуются на тупые боли и тяжесть в поясничной области, никтурию, иногда на ночное недержание мочи. Как правило, у них отмечается мочевой синдром: у 90 % больных – протеинурия от незначительной до выраженной, у 30 % больных – умеренная или небольшая эритроцитурия и цилиндрурия. Наблюдается снижение клубочковой фильтрации, изменение секреторной и инкреторной функции почек по данным радиоизотопных исследований.

Стенозы почечных артерий при ФХЦ в большинстве случаев обусловлены механическим сдавлением артерии опухолью, иногда – фибромышечной дисплазией. Гистологическое изучение почечных биоптатов, проведенное в ВКНЦ, практически не выявило признаков паренхиматозного поражения почек у больных ФХЦ.

При ФХЦ мочевого пузыря кризы обычно возникают во время или сразу после мочеиспускания или при растяжении мочевого пузыря. Более чем у половины больных в конце мочеиспускания наблюдается гематурия, часто безболезненная, характерны тенезмы.

К сопутствующим синдромам при ФХЦ в основном относятся состояния при синдроме множественной эндокринной неоплазии. Часто регистрируется холелитиаз. Иногда наблюдаются большие и малые судорожные припадки, синкопальные состояния, светобоязнь,

снижение чувствительности кожи в околоротовой области, различные парестезии, оссалгии, полидипсия, гиперсаливация.

Развитие ФХЦ во время беременности связано с огромным риском для матери и ребенка. Смерть матери (до 50 % случаев) и ребенка (до 75 % случаев) может наступить как во время беременности, так и родов.

У большинства детей ФХЦ протекает с постоянной гипертонией, сопровождающейся потливостью и расстройствами зрения. Чаще, чем у взрослых, отмечается похудание, тошнота, рвота, полидипсия и полиурия. Значительно чаще, чем у взрослых, наблюдаются судороги, иногда непроизвольное мочеиспускание. Нередко у детей бывают багрово-синюшные пятна на коже стоп, голеней, отечность кистей рук.

Злокачественные ФХЦ встречаются примерно в 90 % случаев, устойчивы к лучевой и химиотерапии, метастазируют в регионарные лимфоузлы, поджелудочную железу, печень, легкие, щитовидную железу, кости, простату, перикард, реже – в головной и спинной мозг, могут прорастать в нижнюю полую вену, аорту. Абсолютным критерием злокачественности ФХЦ служат метастазы в тех участках тела, где эмбрионально хромаффинная ткань отсутствует.

Диагностика

Диагностика ФХЦ основывается на клинической картине заболевания, результатах исследования содержания катехоламинов и их метаболитов (ванилилминдальная кислота и другие) в крови и/или моче. Эти показатели при ФХЦ обычно повышены в 10 и более раз. Особенно ценно исследование содержания катехоламинов сразу после криза.

Блокирующие пробы, купирующие вазоконстрикторное действие катехоламинов, и за счет этого вызывающие выраженное снижение АД, используют чаще при кризовой артериальной гипертензии. С этой целью применяют тропафен. Через 30–90 с после внутривенного введения 10 г препарата у больных ФХЦ систолическое АД снижается на 30 % или более, диастолическое – на 25 % или более.

Целесообразно проведение пробы с пратсиолом (празозином) – постсинаптическим α1-адреноблокатором. Оценивают эффект первой дозы препарата (1 мг) в течение 2 ч с тщательным контролем АД каждые полчаса. Во время проведения пробы больные должны соблюдать строгий постельный режим. У больных ФХЦ отмечается падение систолического АД примерно на 30 %, а диастолического – на 25 %. При положительной пробе и выраженном снижении АД в ортостазе (особенно после проведения пробы) больные в течение 6–8 ч должны соблюдать постельный режим.

У больных ФХЦ от 17 до 48 % тромбоцитов теряют свою обычную форму и приобретают вытянутую к полюсам, так называемую биполярную форму. Этот тест можно использовать для диагностики ФХЦ, т. к. при артериальной гипертензии другого происхождения количество биполярных тромбоцитов не превышает 25 %.

Провокационные пробы (с гистамином, тирамином, глюкагоном) применяют редко в связи с опасностью резкого повышения АД и развития осложнений, а также из-за частых ложноположительных результатов.

УЗИ позволяет определить локализацию надпочечниковых и вненадпочечниковых ФХЦ (в воротах почки, парааортально в брюшном отделе) в 82–97 % случаев, особенно при опухолях, размер которых превышает 2 см.

Диагностическая точность рентгеновской компьютерной томографии достигает 98–100 %. Для выявления вненадпочечниковых ФХЦ предлагают производить срезы на уровне надпочечников от мечевидного отростка до симфиза с интервалом в 2 см.

В ряде стран используют сцинтиграфию с J131 miby – аналогом гуанидина, по молекулярной структуре напоминающим норадреналин. Метод позволяет выявить ФХЦ различной локализации, поскольку применяется сканирование всего тела.

В последние годы для диагностики ФХЦ используют магнитно-резонансную томографию.

Экскреторную урографию, ретропневмоперитонеум, ангиографию применяют редко в связи с появлением более совершенных методик.

Лечение

Лечение ФХЦ при отсутствии метастазов – оперативное. Сразу после установления диагноза больным с артериальной гипертензией назначают α– и при необходимости β-адреноблокаторы. Празозин обычно назначают по 3–15 мг/сут, фентоламин – по 200–250 мг/сут, пропраналол – по 40–80 мг/сут.

Во время удаления ФХЦ у 75 % больных возникают сложные нарушения ритма, в связи с чем желательно мониторирование ЭКГ и наличие под рукой антиаритмических препаратов (амиодарон, лидокаин).

Неуправляемая гемодинамика, проявляющаяся чередованием гипер– и гипотензивных кризов, является показанием к экстренному хирургическому вмешательству.

У беременных с ФХЦ прерывание беременности возможно в условиях специализированного стационара.

Рецидивы ФХЦ возникают у 10–12 % больных, причем более чем в половине случаев они протекают с нормальным АД. Поэтому больные после удаления ФХЦ должны находиться под диспансерным наблюдением, включающим УЗИ или компьютерную томографию определение катехоламинов в моче. Диспансеризацию больных после операции удаления ФХЦ должны проводить кардиолог или терапевт в течение 3–5 лет.

Схема обследования больных артериальной гипертензией для выявления феохромоцитомы

Подозрение на ФХЦ при:

• гипертензивных кризах, возникновение их при глубокой пальпации живота в области почек и надпочечников.

• выявлении артериальной гипертензии злокачественного течения (АД более 220/130 мм рт. ст., нейроретинопатия).

Выявление локализации опухоли:

1. УЗИ надпочечников, почек, грудной и брюшной аорты, мочевого пузыря, компьютерная томография.

Установление гормональной активности:

1. Исследование мочи на количественное содержание норадреналина, адреналина и ванилилминдальной кислоты.

Для лучшего усвоения материала решите тестовый контроль и клинические задачи.

Тестовый контроль № 3 (надпочечниковая недостаточность)

Тестовый контроль № 3

1. В коре надпочечников вырабатываются все гормоны, кроме:

а) кортизола

б) прогестерона

в) адреналина

г) альдостерона

2. С отсутствием или значительным снижением какого гормона коры надпочечников связано возникновение пигментации кожи?

а) кортизола

б) тестостерона

в) адреналина

г) альдостерона

3. Развитие ахлоргидрии и анорексии связано с отсутствием или снижением:

а) кортизола

б) тестостерона

в) адреналина

г) альдостерона

4. Вторичная недостаточность надпочечников обусловлена:

а) аутоиммунными процессами в надпочечниках

б) деструкцией надпочечников туберкулезным процессом

в) ятрогенными воздействиями (двусторонняя адреналэктомия, длительная стероидная терапия)

г) патологией гипофиза

д) деструкцией надпочечников при амилоидозе, сифилисе, метастатических злокачественных новообразованиях

5. Причинами первичной недостаточности надпочечников служит все, кроме:

а) аутоиммунных процессов в надпочечниках

б) деструкции надпочечников туберкулезным процессом

в) ятрогенных воздействий (двусторонняя адреналэктомия, длительная стероидная терапия)

г) патологии гипофиза

д) деструкции надпочечников при амилоидозе, сифилисе, метастатических злокачественных новообразованиях

6. Как реагируют здоровые надпочечники на тест с АКТГ?

а) повышением экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС и повышением уровня кортизола в сыворотке

б) отсутствием ответа в виде повышения экскреции кортизола с мочой и повышения уровня кортизола в сыворотке

7. Какие результаты теста с АКТГ характерны для первичной надпочечниковой недостаточности?

а) повышение экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС и повышение уровня кортизола в сыворотке

б) отсутствие ответа в виде повышения экскреции кортизола с мочой и повышения уровня кортизола в сыворотке

8. Какой симптом определяется у больных с первичной недостаточностью коры надпочечников и отсутствует у больных с вторичной недостаточностью коры надпочечников:

а) снижение массы тела

б) гиперпигментация кожи и слизистых

в) снижение АД

г) выраженная слабость

9. Какой инструментальный метод исследования надпочечников наиболее информативен?

а) рентгенологический

б) компьютерная томография

в) радиоизотопное сканирование

10. К типичным жалобам больных с хронической надпочечниковой недостаточностью относится все, кроме:

а) общей слабости

б) потери аппетита

в) похудания

г) повышения аппетита

д) тяги к соленому

е) боли в животе

Клинические задачи к теме «Надпочечниковая недостаточность»

Задача № 8

Мужчина 46 лет поступил в стационар с жалобами: резкая слабость, отсутствие аппетита,

похудание за 6 мес. на 10 кг, тошнота, периодически жидкий стул, который сопровождается рвотой. Болен в течение полугода, самочувствие постепенно ухудшается. В детстве перенес корь, ветряную оспу, периодически болеет ОРЗ.

Работает сборщиком электронной аппаратуры. Профессиональных вредностей нет. Курит до 20 сигарет в день.

При осмотре: кожные покровы смуглые, гиперпигментация в области шеи, в подмышечных, подколенных, паховых складках, по краю губ. Тургор кожи снижен. Подкожная жировая клетчатка развита слабо. Вес 62 кг. Рост 178 см. В легких жесткое дыхание, единичные рассеянные сухие хрипы, тоны сердца приглушены, ритмичные, на верхушке мягкий систолический шум. ЧСС 96 уд./мин, АД 85/50 мм рт. ст., температура тела 37,2°. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, умеренно болезненный в области пупка.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Задача № 9

Больная 44 лет поступила в клинику с жалобами на выраженную утомляемость, похудание за 6 мес. на 8 кг, снижение аппетита, мышечную слабость. Больна в течение года, когда стали беспокоить мышечная слабость, утомляемость, снижение аппетита. Эти симптомы нарастали постепенно. Неделю назад после ОРЗ самочувствие резко ухудшилось, усилились все симптомы, появилась тошнота, жидкий стул до 3–4 раз в сутки. Госпитализирована.

При осмотре: состояние средней тяжести, адинамична, вялая, речь замедленная, голос тихий, ответы односложные. Кожные покровы смуглые. Наиболее выражена гиперпигментация в области ладонных складок, в подмышечных ямках, в области сосков молочных желез. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 78 уд./мин, АД 85/40 мм рт. ст. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Язык розовый. Живот мягкий, безболезненный.

В общем анализе крови: эр. 3 800 000, Hb 126 г/л, ЦП = 1,0, лейкоциты 8200, формула без особенностей, СОЭ 12 мм/ч. В общем анализе мочи без патологии. Глюкоза крови 2,9 ммоль/л. Положительная проба Торна. Суточный ритм кортизола: 6.00 – 150, 13.00 – 123, 21.00–96 нмоль/л (в норме от 190 нмоль/л). Отрицательная проба с синактеном. 17-ОКС мочи – 0,7 мг/сут (норма 1,7). Рентгенография органов грудной клетки без патологии. ЭКГ – дистрофические изменения в миокарде.

Каков предварительный диагноз и дальнейшая тактика?

Ответы на тестовые контроли и задачи

Ответы к тестовому контролю № 1:
1) б, 2) а, 3) а, 4) б, 5) б, 6) г, 7) а, 8) в, 9) д, 10) д.
Ответы к тестовому контролю № 2:
1) б, 2) в, 3) а, 4) в, 5) в, 6) г, 7) в, 8) в, 9) д, 10) а.
Ответы к тестовому контролю № 3:
1) в, 2) а, 3) а, 4) г, 5) г, 6) а, 7) б, 8) б, 9) б, 10) г.

Задача № 1

У больной ДТЗ IV ст по Николаеву, тяжелая форма. Тиреотоксическая миокардиодистрофия, мерцательная тахиаритмия, Н-IIА-Б, застойный гепатит-цирроз. Необходимо оперативное лечение. В предоперационный период: Т3, Т4, УЗИ, ЭКГ, контроль АД и ЧСС. Лечение: пропранолол 20 мг 3–4 раза, мерказолил 40–60 мг/сут, преднизолон 40 мг через день, кардиотропные средства.

Задача № 2

У больной, возможно, вторичный гипотиреоз, по-видимому, средней тяжести, вторичная гиперпролактинемия, аменорея. Необходимое обследование: ТТГ, холестерин крови,

рефлексометрия, ЭКГ, консультация гинеколога-эндокринолога. Лечение: L-тироксин с 25 мкг/сут, увеличение на 25 мкг каждые 7–10 дней, избегая симптомов передозировки. Контроль ТТГ через 3–4 мес.

Задача № 3

У больной ДТЗ III ст, впервые выявленный. Необходимое обследование: Т3, Т4, УЗИ. Лечение: пропранолол 20 мг 3–4 раза, мерказолил 30–40 мг/сут. Контроль лейкоцитов крови. Если объем щитовидной железы более 30 мл, по-видимому, после подготовки необходимо будет оперативное лечение.

Задача № 4

У больной первичный гипотиреоз, по-видимому, тяжелый, вторичная анемия II ст. Артериальная гипертензия II ст, риск 3. Необходимое дообследование: рефлексометрия, сывороточное железо, консультация гематолога. Лечение: L-тироксин с 25 мкг/сут, увеличение на 25 мкг каждые 7–10 дней, под контролем ЭКГ, избегая симптомов передозировки. Контроль ТТГ через 3–4 мес.

Задача № 5

У больной СД 1-го типа, форма тяжелая, декомпенсация, кетоацидоз, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность III, уремический гонит справа, вторично инфицированный, миелотоксическая анемия III ст., энцефалопатия (прекома). Необходимо дообследование: гликемический профиль, электролиты крови, контроль водного баланса, ЭКГ. Лечение: ИКД дробно 5–6 раз в сутки под контролем гликемии (каждые 2 ч), Трисамин капельно, коррекция электролитных нарушений, Леспенефрил, пенициллиновые антибиотики, симптоматическое лечение.

Задача № 6

У больной СД 2-го типа, впервые выявленный, декомпенсация, без кетоза. Необходимое дообследование: гликемический профиль, ЭКГ, консультация нефропатолога, окулиста. Лечение: ИКД дробно 5–6 раз в сутки под контролем гликемии (каждые 2 ч), по достижении компенсации попытаться перевести на Сиофор (метформин), возможно, в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или ИПД.

Задача № 7

У больной гипогликемия на фоне передозировки инсулина или пропуска приема пищи. Необходимо дообследование: гликемия в динамике. Лечение: внутрь сок, сироп или конфеты, глюкоза 40 % – 40–60 мл внутривенно, при недостаточной эффективности глюкагон (Гипокит), адреналин, преднизолон, система с глюкозой. Коррекция доз инсулина.

Задача № 8

У больного первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, декомпенсация. Необходимое дообследование: кортизол в 6.00 (или суточный биоритм кортизола), электролиты крови, гли-кемический профиль, контроль АД в динамике. Желательна компьютерная томография надпочечников для исключения туберкулезного поражения. Лечение: диета с повышенным содержанием NaCl, внутрь аскорбиновая кислота, преднизолон 10 мг/сут, Корти-нефф 100 мкг внутрь с оценкой эффекта.

Задача № 9

У больной первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, выраженная декомпенсация, угроза острой надпочеч-никовой недостаточности. Необходимое дообследование: электролиты крови, гликемический профиль, контроль АД в динамике. Лечение: преднизолон по 60 мг 4 раза в сутки внутримышечно на 2–3 дня с последующим переводом на пероральный прием 20 мг/ сут, дезоксикортикостерона ацетат внутримышечно 2 мл 1 раз, затем Кортинефф 100 мкг внутрь с оценкой эффекта.

Литература

Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. *И. И. Дедова* . М.: Медицина, 1995.

Анешин Б. В., Губский В. И. Гипоталамус и щитовидная железа. М.: Медицина, 1983.

Балаболкин М. И. Патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // Пробл. эндокринологии. 1986; 6.

Балаболкин М. И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994.

Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. М., 1997.

Баранов В. Г. Руководство по клинической эндокринологии. М.: Медицина, 1977.

Бринк С. Эндокринология (пер. с англ). М.: Практика, 1999. С. 777–802.

Данн Д. Почечная эндокринология. М.: Мир, 1987.

Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. М.: Медицина, 1998. С. 15–18.

Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: Универсум паблишинг, 2003. С. 163–167.

Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: методические рекомендации. М.: Медиа Сфера, 2002.

Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1983.

Древаль А. В. Сахарный диабет и другие эндокринопатии поджелудочной железы: Лекции. МОНИКИ. М., 2001.

Ефимов А. С. Эндокринология. Л.: Медицина, 1983.

Зборовский А. Б., Ильченко П. Я. Терапия в таблицах и схемах. Часть 8. Эндокринология. Волгоград: Типография ХОЗО УВД, 1982.

МакДермотт Т. Секреты эндокринологии. М.: БИНОМ, 1998.

Серов В. Н. Послеродовые нейроэндокринные заболевания. М.: Медицина, 1978.

Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. М.: Медицина, 1992.

Старкова Н. Т. Современные подходы к лечению осложненных форм диффузного токсического зоба. Тер. архив. 1980; 6.

Современные концепции клинической эндокринологии: Материалы 1-го московского съезда эндокринологов. М., 1997.

Сунцова Ю. И., Дедов И. И., Шестакова М. В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М.: Минздравсоцразвития РФ совместно с ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, 2008.

Таракулов Я. Х. Обмен иода и тиреотропного гормона в норме и при патологии. Пробл. Эндокринологии, 1986, № 5.

Тестовые задания по пропедевтике внутренних болезней: Учебное пособие в 2 ч. / Под общ. ред. *В. В. Недогоды* / Ч. 2.; ВМА – Волгоград: ФГУП «ИПК Царицын», 2002. С. 68–82.

Холодова Е. А. Поражение сердца при сахарном диабете. Проблемы эндокринологии. 1988; 4.

Шхвацабая Н. К. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония. М.: Медицина, 1984.

Эндокринология и метаболизм. В 2 т. / Под ред. *Ф. Фелинга* . Пер. с англ. М.: Мир, 1987.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Studt Group: Effect of intensive glucose lovering in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 2545–2559.

Atkinson M. A. Atlas of Diabetes (editor C. R. Kahn). 2000: 45–57.

Balfour J. A., McTavish D. Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. Drugs. 1993; 46: 1025–1054.

Campbell I. W. Insulin treatment in the non insulin dependent diabetic. Diabetes In General Practice. 1994; 4: 2–4.

Charles M., Clark J. Oral therapy in type 2 diabetes: Pharmacological properties and clinical use of currently available agents. Diabetes spectrum. 1998; 4 (11): 211–221.

Diabetes Prevention Program Research. Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care.

2005; 28: 888–894.

Dixon J. B., O Brien P. E., Playfair J. et al. Adjustable gastric Banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299: 316–323.

S. Del Prato et al. Improving glucose management. Int. J. Clin. Practice. 2005; 59: 1345–1355.

Donahue S. R., Turner K. C., Patel S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide/metformin tablets (Glucovance) versus equivalent doses of glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes. Clin. Pharmacokinet. 2002; 15 (41): 1301–1309.

Edelman S.V, Henry R. R. Diagnosis and management of type II diabetes, 1998, PCI, chapter 7: Oral agents.

European Diabetes Policy A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus, Group 1998–1999.

Hepburn D. A. et al. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with Type 2 diabetes treated with insulin. Diabetic Med. 1993; 10: 231–237.

Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of therapy. Diabetes Care. 2009; 32 (1): 1–9.

Nathan D. M. Finding new treatments for diabetes – how many, how fast… how good? N. Eng. J. Med. 2007; 356: 437–440.

Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care. 2006; 29: 1963–1972.

Rotti E., Braverman L. E. Iodine excess and thyroid function. In: The thyroid and iodine. Merck European Thyroid Symposium. Warsaw, 1996.

Sawin C. T. Thyroid disease in older persons. In: Diseases of the thyroid / Ed. E. Braverman / Humana Press, Totowa New Jersey, 1997: 103–124.

The St Vincent Committee of WHO and IDF. Diabetes care and research in Europe: The St Vincent declaration action programme. Krans HMJ, Porta M, Keen H, editors. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1992.

Приложения

Приложение 1. Здоровое питание при сахарном диабете

Рекомендации для пациентов с СД основываются на принципах здорового питания и применимы для каждого. Поэтому нет необходимости раздельно готовить пищу для членов вашей семьи. Вероятнее всего, вы сочтете необходимым изменение привычных способов обработки продуктов или приготовления обычных блюд. Возможно, вы сами отдадите предпочтение более полезным продуктам, чем тем, к которым вы привыкли. Ваша диета – это наиболее важная часть вашего лечения, поэтому вам надо стараться следовать общим правилам здорового питания:

1. Есть регулярно – утром, в середине дня и вечером.
2. В достаточном количестве должна быть «волокнистая» пища – хлеб из муки грубого помола, фрукты и овощи.
3. Не добавлять сахар в пищу и напитки, избегать приема продуктов, содержащих большое количество сахара.
4. Есть как можно меньше жареного и жирного.
5. Стараться поддерживать массу тела в пределах значений, наиболее «здоровых» для Вас.

Особые рекомендации

1. Не забывайте, что пища – это не только то, что приготовлено в «поварских» условиях, «быстрый» бутерброд тоже еда.
2. Если Вы чувствуете, что остались голодны после еды (завтрака, обеда или ужина), съешьте еще кусочек хлеба из муки грубого помола, картофель или другие овощи.

3. Если Вы проголодались между основными приемами пищи, перекусите сырыми овощами или фруктами или кусочком хлеба из муки грубого помола.

4. Если Вам предстоит приготовить жареное блюдо, используйте для приготовления масло, содержащее полиненасыщенные жирные кислоты – такое, как подсолнечное, и не применяйте сливочное масло или свиное сало.

5. Не старайтесь покупать только специальные диабетические продукты питания – они могут содержать большое количество жиров, а подсластители, содержащиеся в этой пище, могут оказать слабительное действие.

6. Помните, алкоголь – это много дополнительных калорий.

Продукты, которые вы можете употреблять в пищу в обычных количествах

При СД быстро сбалансировать уровень сахара в крови очень трудно. Тем не менее сахар необходим Вам как источник энергии. Отдавайте предпочтение продуктам, богатым волокнами, поскольку волокна замедляют абсорбцию сахара. Такая пища полезна для вас, ее можно включать в рацион на протяжении всего дня.

Высоковолокнистые продукты для питания на каждый день

1. Хлеб из непросеяной муки.
2. Дробленая пшеница, хлопья из отрубей, каши.
3. Картофель, шелушеный рис, сладкий картофель, пастернак, сладкая кукуруза.
4. Спагетти или цельнозерновые макароны.
5. Свежие фрукты: яблоки, апельсины, бананы, персики, груши.
6. Беспримесное печенье, приготовленное из цельного зерна, такое как крекер.

Продукты, которые вы можете употреблять в пищу без особых ограничений

Это продукты с низким содержанием сахара и калорий:

• все зеленые овощи;

• баклажаны, чеснок, имбирь;

• фрукты, имеющие кислый вкус: грейпфруты, лимоны, ревень, крыжовник, черная смородина;

• кофе, чай, фруктовые напитки из цитрусовых с газированной водой без сахара, диетические консервированные напитки, вода;

• искусственный заменитель сахара;

• перец, различные травы, уксус, горчица.

Продукты, которые можно употреблять в пищу в малых количествах

Это высококалорийные продукты, т. к. они содержат много жира:

1. Мясо, курица, рыба, сыр, яйца. Употребляйте только один из этих продуктов за один прием пищи, т. е. небольшой кусочек курицы, или одно яйцо, выбирайте обезжиренные кусочки мяса.

2. Употребляйте полуснятое или снятое молоко.

3. Животное и топленое масло, маргарин, растительное масло, свиной жир употребляйте в небольших количествах.

Потребляйте как можно меньше соли, избегайте очень соленой пищи, такой, как хрустящий картофель.

Продукты, употребление которых нужно избегать

Они содержат чистый сахар и ускоряют развитие гипергликемии (повышенный уровень сахара крови): сахар, глюкоза, мед, джем, мармелад, шоколад, обычный лимонад, тоник, кока-кола, обычные ликеры и фруктовые напитки с сахаром, сладкий херес, сладкое вино, ликеры, консервированные фрукты в сиропе, консервированные пудинги, сдоба, бисквиты или печенье с кремом, пироги, сахарозаменители в порошках, содержащие сахар.

Алкоголь. Посоветуйтесь с доктором. Даже умеренное количество алкоголя может

повлиять на уровень сахара в Вашей крови.

Приложение 2. Гипергликемия и гипогликемия

Гипергликемия. Если уровень сахара крови у вас слишком высок, вы можете отметить некоторые из следующих симптомов. Они не всегда очевидны. Не сразу избыток сахара в крови приносит вред организму, лишь с течением времени гипергликемия может негативно воздействовать на ткани и органы Вашего организма, например глаза, почки, ноги.

Симптомы гипергликемии:

• усталость;
• расплывчатость зрения;
• жажда;
• бледность;
• снижение массы тела;
• частое мочеиспускание.

В отличие от гипогликемии, которая развивается внезапно, гипергликемия может поддерживаться длительно.

Если Ваш уровень гликемии слишком низок, Вы можете испытывать **гипогликемию** .

Симптомы гипогликемии:

• расплывчатость зрения;
• изменение настроения;
• снижение концентрации внимания и рассеянность;
• потливость;
• беспокойство;
• голод;
• дрожь;
• бледность;
• частый пульс.

Если у Вас есть эти симптомы (они различаются у разных людей), немедленно примите быстровсасывающиеся углеводы, например, фруктовый сок, сахар, конфеты. Затем примите углеводистую пищу, которая всасывается медленнее, например, бутерброд, фрукты, кашу.

Другие заболевания, например, простуда могут влиять на уровень сахара в Вашей крови. Всегда помните, что вместе с другими заболеваниями нужно лечить и диабет!

Всегда спрашивайте Вашего врача, если в чем-то не уверены.

Что Вы должны делать, чтобы предотвратить гипогликемию или гипергликемию?

1. Проверяйте уровень сахара крови и поддерживайте его в приемлемых пределах (врач даст Вам советы).
2. Соблюдайте рекомендованную врачом диету.
3. Физические нагрузки должны быть умеренными.
4. Всегда спрашивайте врача, если Вы не уверены в своих ощущениях или нуждаетесь в помощи по самоконтролю сахара крови.

Приложение 3. Таблица хлебных единиц

1,5 ЕД инсулина способны утилизировать 1 ХЕ. При стрессе, инфекции, обострении хронического заболевания потребность в инсулине возрастает!

Молоко, кефир, сливки любой жирности — 1 стакан	Хлеб, булки — 1 кусок (25 г)	Крупа любая сырая — 1 ст. ложка (15–20 г), вареная (каша) 2 ст. ложки горкой (50 г)	Вермишель, лапша, рожки — 1,5 ст. ложки (15 г)
Мука любая — 1 ст. ложка горкой (15 г)	Сахар-песок — 12 г (1 ст. ложка), рафинад — 2,5 куска — 12 г	Панировочные сухари — 1 ст. ложка (15 г)	Сухари — 20 г, крекеры — 3 крупных (20 г)
Слоеное тесто сырое — 35 г, дрожжевое — 25 г	Картофель — 1 небольшая (60 г), пюре — 1 ст. ложка горкой	Жареный картофель — 40 г (1,5 — 2 ст. ложки), сухой жареный — 25 г	Кукуруза — 0,5 крупного початка (160 г)
Земляника, ежевика, черника, смородина, малина, крыжовник, брусника — 1 чайная чашка (140–160 г)	Морковь — 3 средних (150 г)	Горошек зеленый — 7 ст. ложек (120 г)	Банан — 0,5 крупного (90 г с кожурой)

Груша — 1 маленькая (90 г)	Ананас — 1 ломтик (90 г)	Гранат — 1 крупный (200 г)	Дыня — 300 г с кожурой
Арбуз — 400 г с кожурой	Персик — 1 средний (120 г)	Абрикосы — 3 средних (110 г)	Сливы синие — 3–4 средних (100 г)
Сливы-ренклод (красные) — 2–3 средних (80 г)	Мандарины – 3 мелких (170 г)	Апельсины – 1 средний (170 г) с кожурой	1 сырник средний (85 г)
Манго — 80 г	Котлета — 1 шт.	Яблоко — 100 г	Пиво — 250 мл
Хурма — 1 средняя (80 г)	Клубника — 10 средних (160 г)	Вишня — 15 крупных (100 г)	Яблочный сок — 100 г
Сок грейпфрута — 130 г	Сок апельсиновый — 100 г	Крахмал — 1 ст. ложка горкой (15 г)	Творожная масса сладкая — 100 г
1,5 блинчика с творогом (100 г)	Мороженое — 200 г	Квас — 250 мл	Пельмени — 4 шт.
Вареники — 2 шт.	Блин — 1 большой	Оладьи — 1 средний (кислое тесто)	Пирожок с мясом — 1 шт., средний

Приложение 4. Гипотиреоз: восприятие (1) и факты (2)

1. Наиболее типичное проявление дефицита йода – зоб.
2. Дефицит йода вызывает нарушение работы щитовидной железы, что ведет к нурушению интеллектуального и физического здоровья.

1. Йодированная соль – лечебный продукт; его применяют по показаниям.
2. Йодированная соль – профилактический продукт, который **показан практически всем**
.

1. Йодированная соль не пригодна для консервирования, она меняет цвет и запах продуктов.
2. Содержание йода в соли столь мало, что не влияет на вкус блюда.

1. Перепонки грецкого ореха, хурма, фейхоа и т. п. содержат много йода.
2. Содержание йода в этих продуктах незначительно, для йодопрофилактики они не

пригодны.

1. Для профилактики йодного дефицита следует использовать морскую капусту.
2. Экзотические продукты питания не могут быть надежным способом профилактики.

1. Цена на йодированную соль слишком велика.
2. Разница в цене между йодированной и нейодированной солью – это очень умеренная плата за свое здоровье и здоровье детей.

1. Потребление йодированной соли (хлеба) может привести к избытку йода в организме, аллергическим реакциям.
2. Норм ат ивы содержания йода в соли рассчитаны на покрытие физиологической потребности организма в этом микроэлементе.

1. Для профилактики йодного дефицита можно использовать спиртовую йодную настойку и раствор Люголя.
2. Количество йода в этих препаратах слишком велико. Для профилактики необходимо использовать препараты с физиологическим содержанием йода.

1. Повышение потребления йода способно вызывать развитие патологии щитовидной железы.
2. При потреблении физиологического количества йода риск развития аутоиммунных заболеваний не увеличивается.

Препараты для лечения гипотиреоза

Тиреокомб

Состав:

70 мкг L-тироксина, 10 мкг лиотиронина, 150 мкг йодида калия

Показания:

• лечение диффузного эутиреоидного зоба у детей, подростков и у женщин во время беременности в регионах с природным дефицитом йода (длительность лечения не менее 6–12 мес.);

• заместительная терапия при гипотиреозе;

• профилактика рецидива роста узлов щитовидной железы (не менее 6–12 мес.).

Дозировка

Для лечения эутиреоидного зоба, профилактики рецидива зоба взрослым и подросткам назначают ежедневно по 1–2 таблетки. Детям школьного возраста назначают ежедневно по 1/2–1 таблетке.

Тиреотом

Состав:

10 мкг лиотиронина, 40 мкг тироксина

Показания:

• гипотиреоз любой этиологии, если назначение одного L-тироксина не позволяет достичь состояния эутиреоза;

• диффузный эутиреоидный зоб;

• профилактика рецидива после резекции зоба;

• проведение супрессивной и заместительной терапии после удаления рака щитовидной железы.

Дозировка

Взрослым в качестве начальной дозы назначают 1 раз в день по 1/2– 1 таблетке, поддерживающая доза – по 1–3 таблетки 1 раз в день.

Трийодтиронин

Состав:

50 мкг лиотиронина

Показания:

• гипотиреоз любой этиологии;

• профилактика рецидива зоба после резекции зоба с эутиреоидным состоянием функции;

• доброкачественный эутиреоидный зоб;

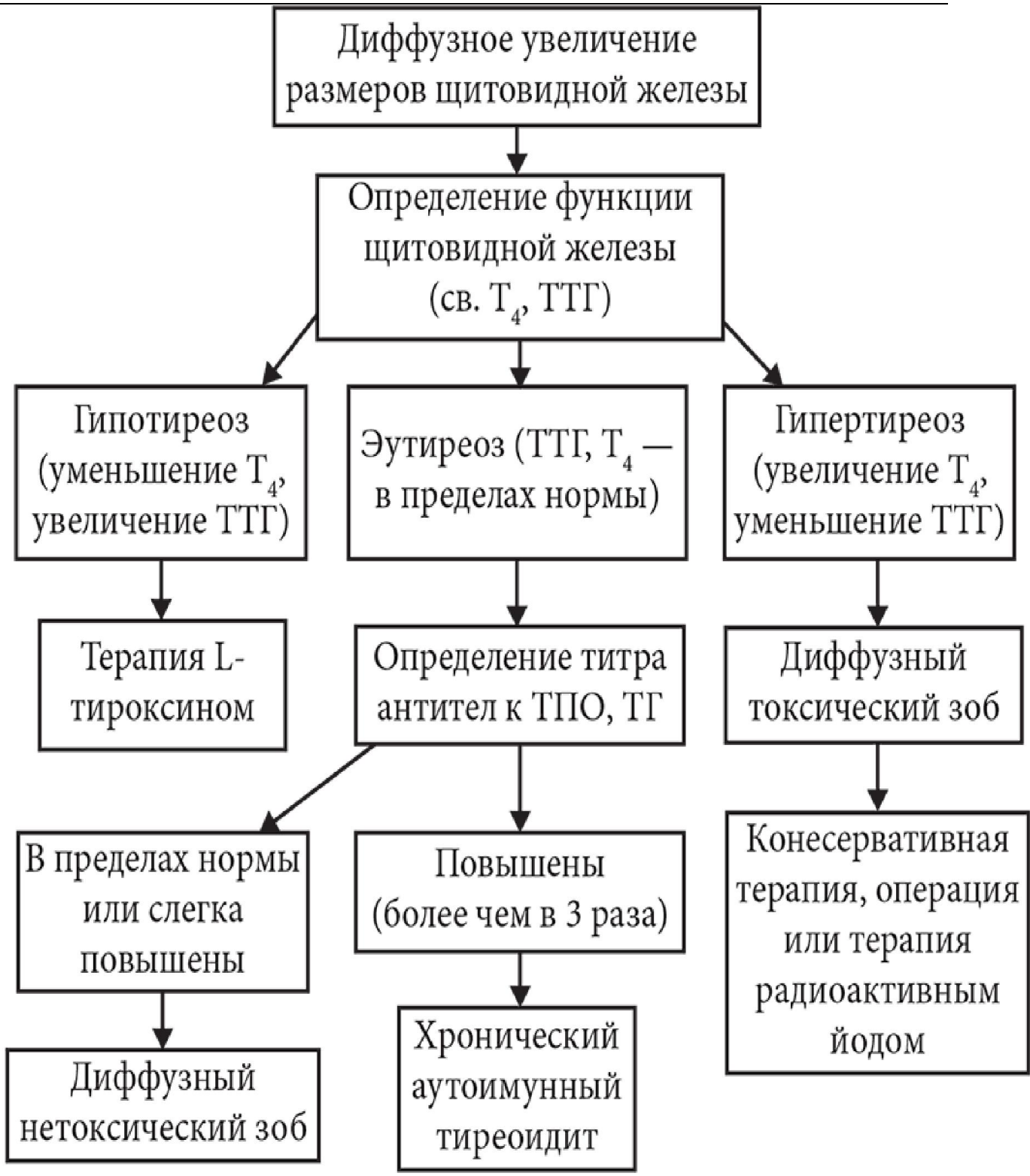
• проведение супрессивной и заместительной терапии после удаления рака щитовидной железы;

• супрессионный тест щитовидной железы.

Дозировка

Взрослым в качестве начальной дозы назначают 1 раз в день по 1/2 таблетки, поддерживающая доза – по 1–11/2 таблетки 1 раз в день.

Приложение 5. Алгоритм диагностического поиска при увеличении щитовидной железы

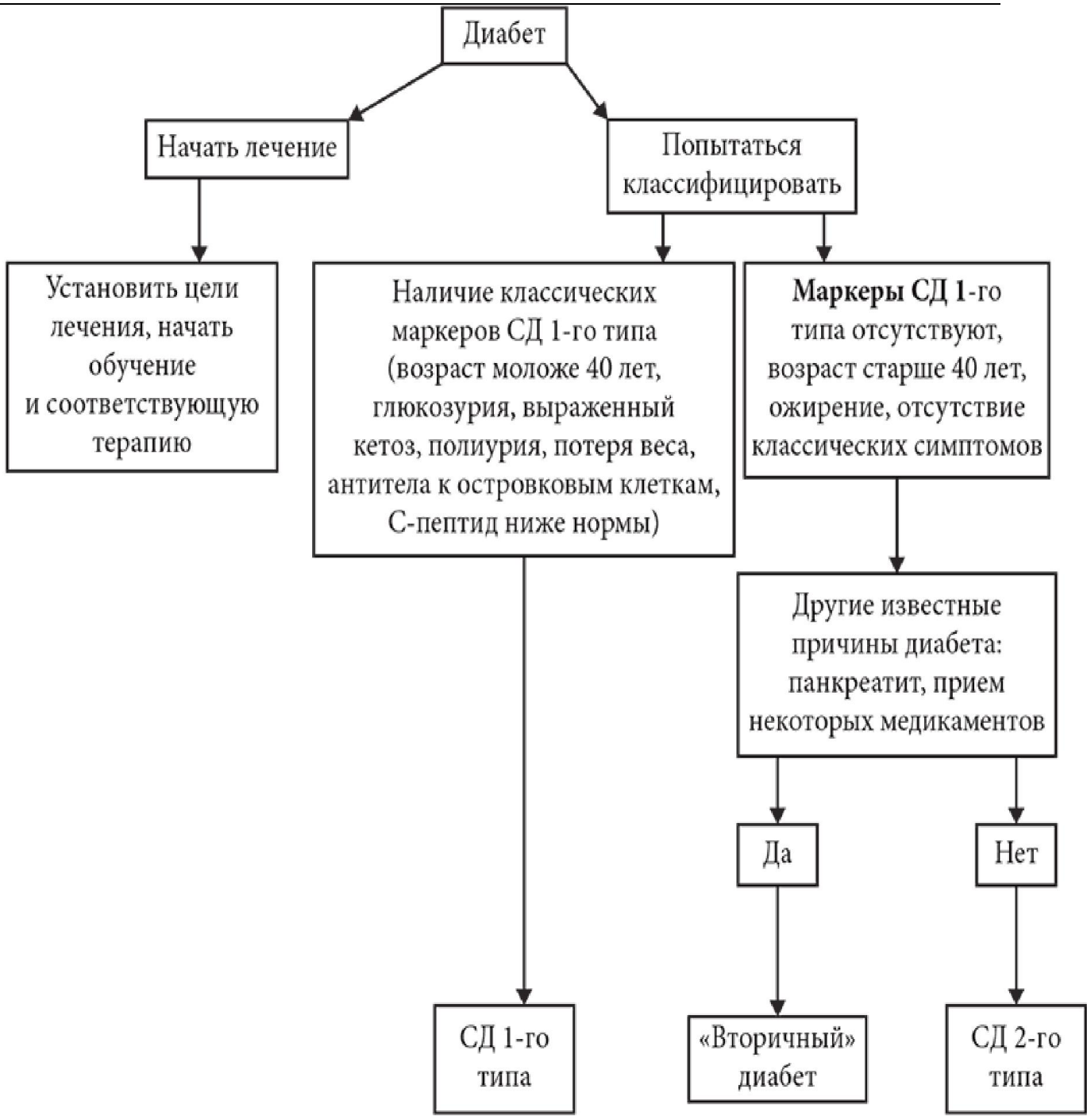


Приложение 6. Алгоритм диагностики и лечения гипертиреоза

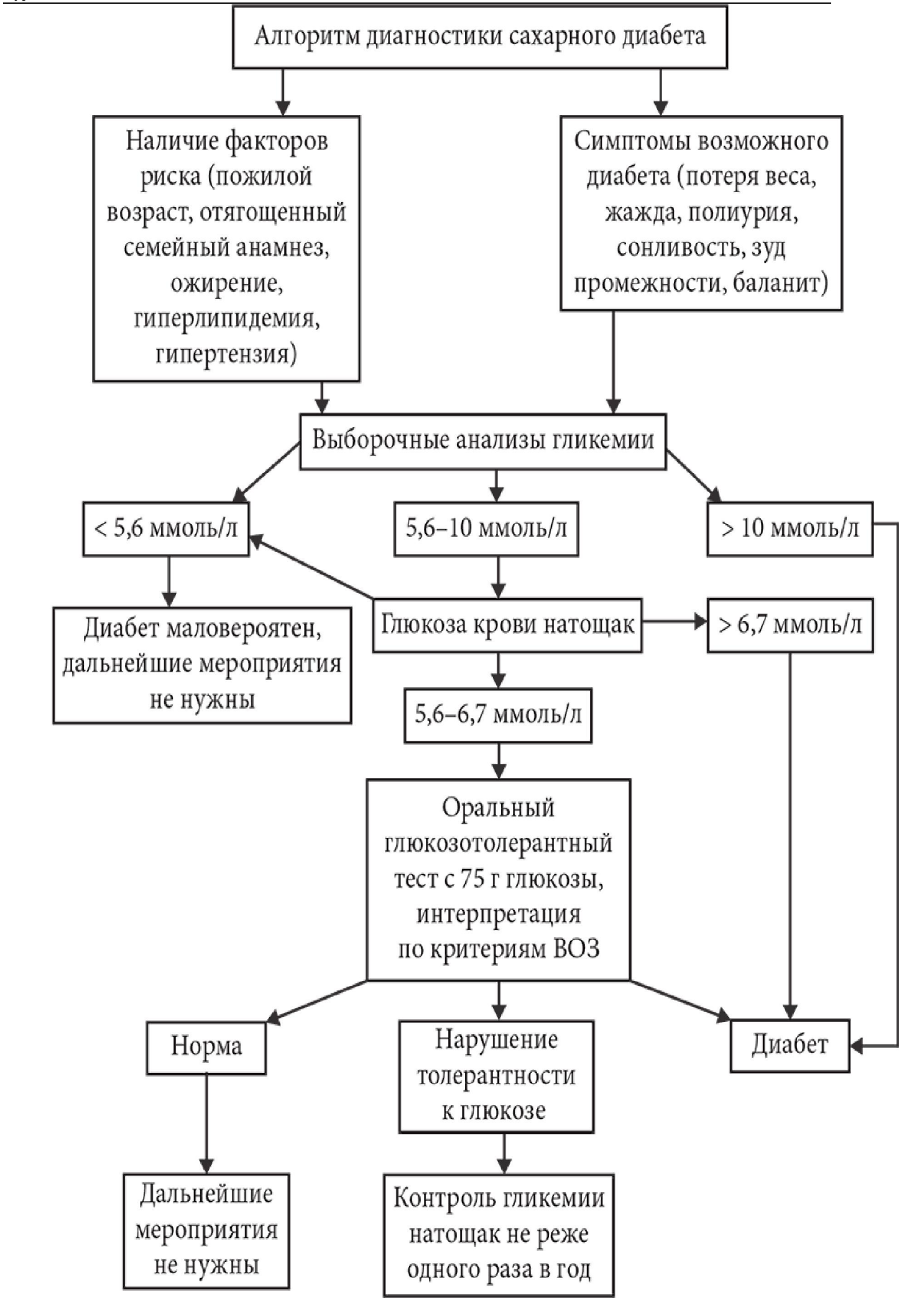
Клинические симптомы, характерный для гипертиреоза
Нормальные размеры железы
Увеличенная железа
Уменьшение размеров железы
T_3, T_4, ТТГ — ↑
T_3, T_4 — ↑, ТТГ — ↓
T_3, T_4 — ↑, ТТГ — ↓
Рентгенологические и другие признаки аденомы гипофиза
УЗИ, сканирование
Отсутствие поглощения изотопа железой
Тереостатическая терапия, аденомэктомия
Гипертиреоидная фаза тиреоидита
Медикаментозный гипертиреоз
Консервативное лечение (тиреостатики — мерказолил, пропицил, бета-блокаторы), при тяжелой форме — преднизолон
Диффузно-узловой зоб
Увеличение одной доли, узел
Опреативное лечение
Проба с ТТГ, пункционная биопсия
Диффузный токсический зоб
Токсическая аденома

Приложение 7. Алгоритм диагностики и лечения гипотиреоза

Приложение 8. Алгоритм тактики при сахарном диабете

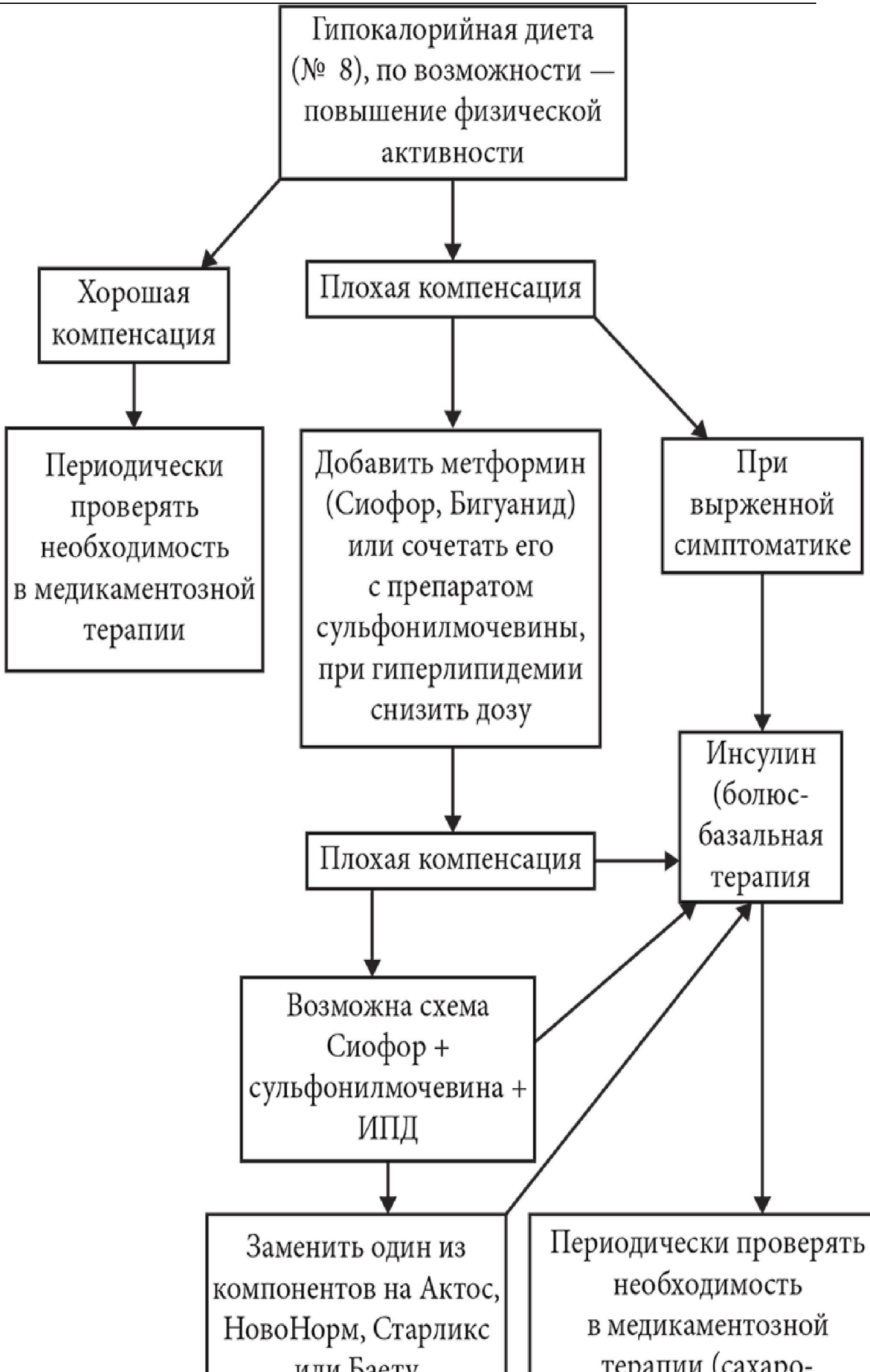


Приложение 9. Алгоритм диагностики сахарного диабета

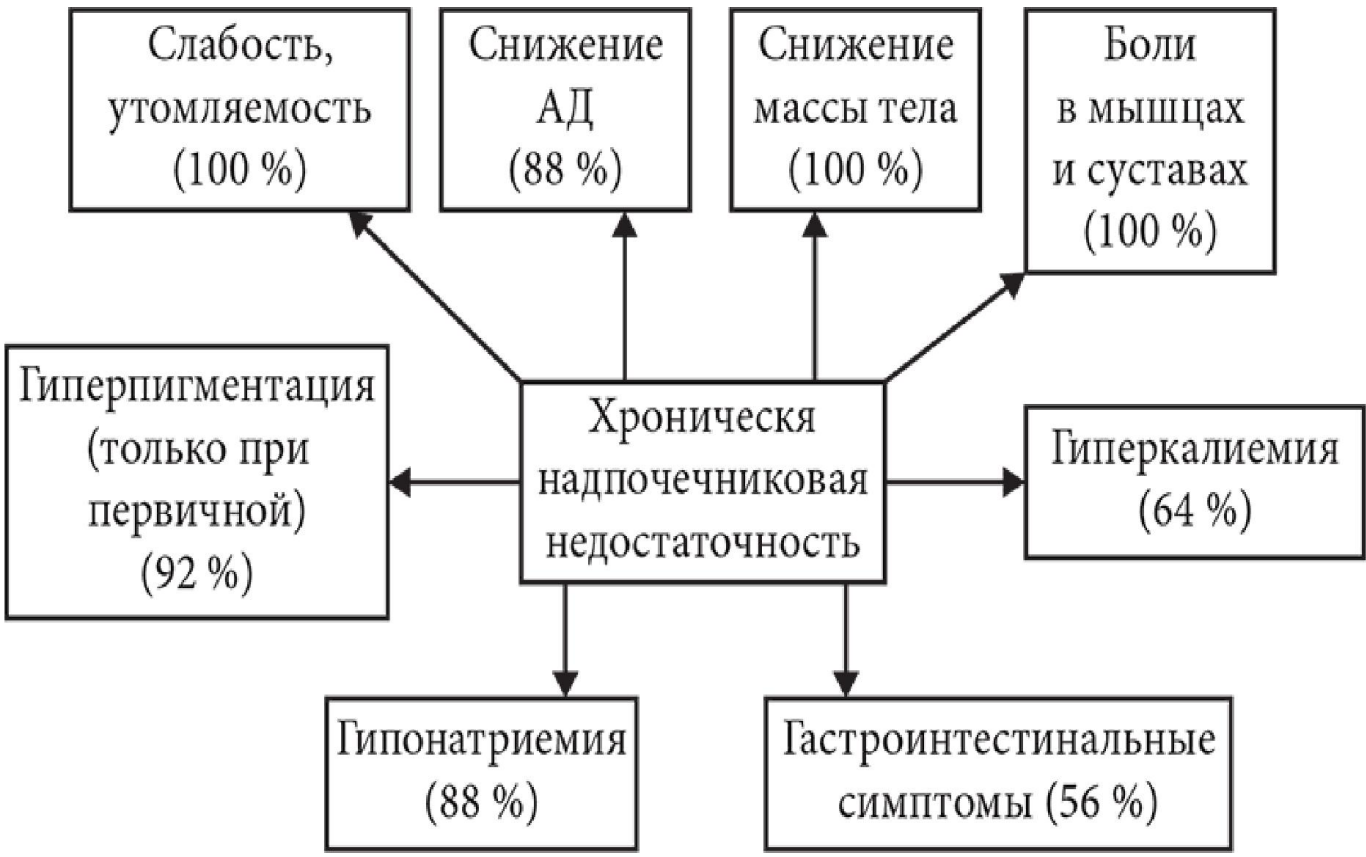

Алгоритм диагностики сахарного диабета
Наличие факторов риска (пожилой возраст, отягощенный семейный анамнез, ожирение, гиперлипидемия, гипертензия)
Симптомы возможного диабета (потеря веса, жажда, полиурия, сонливость, зуд промежности, баланит)
Выборочные анализы гликемии
< 5,6 ммоль/л
5,6–10 ммоль/л
> 10 ммоль/л
Диабет маловероятен, дальнейшие мероприятия не нужны
Глюкоза крови натощак
> 6,7 ммоль/л
5,6–6,7 ммоль/л
Оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы, интерпретация по критериям ВОЗ
Норма
Нарушение толерантности к глюкозе
Диабет
Дальнейшие мероприятия не нужны
Контроль гликемии натощак не реже одного раза в год

Приложение 10. Алгоритм лечения сахарного диабета 2-го типа без ожирения

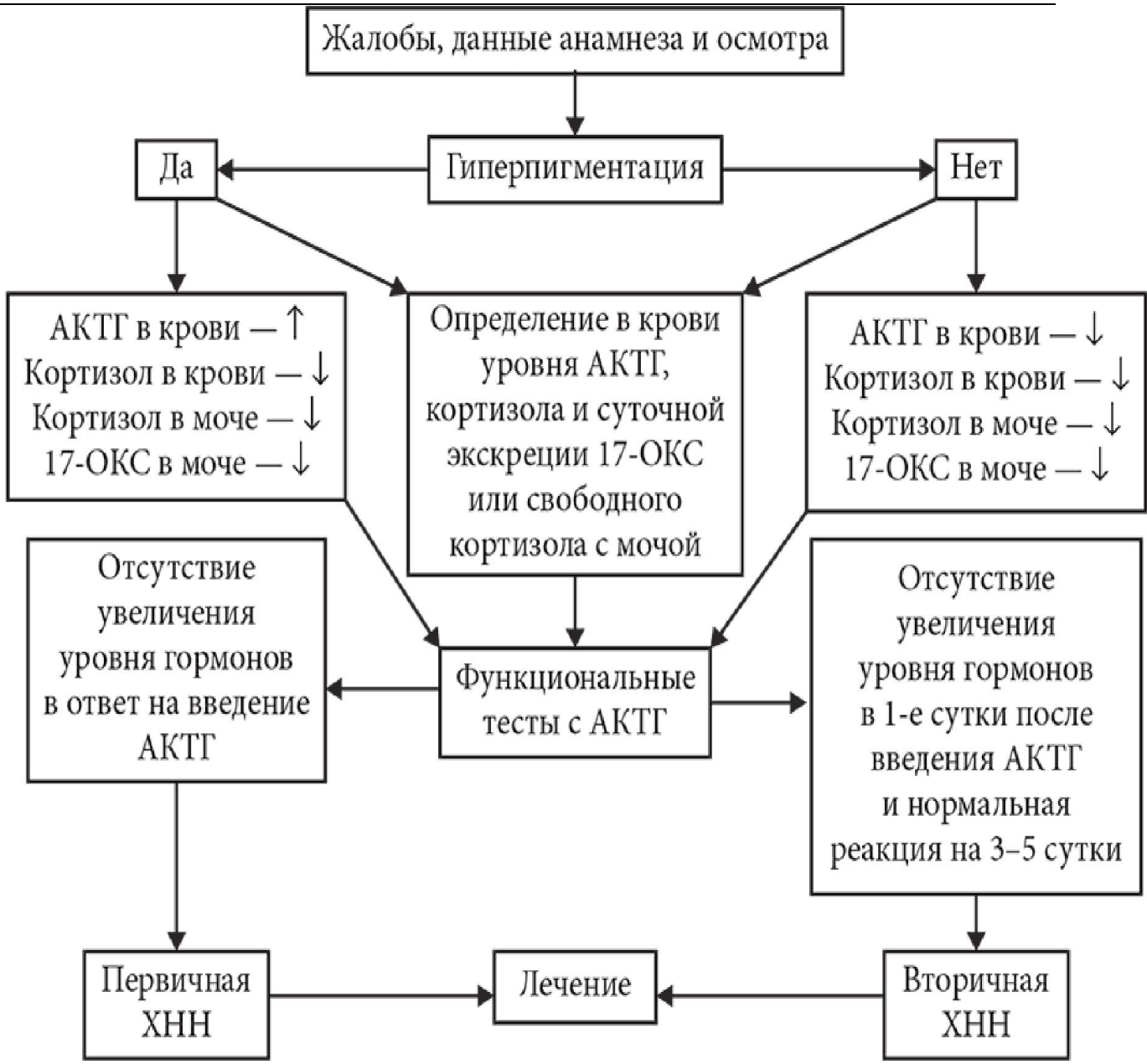
Приложение 11. Алгоритм лечения сахарного диабета 2-го типа с ожирением


Гипокалорийная диета (№ 8), по возможности — повышение физической активности
Хорошая компенсация
Плохая компенсация
Периодически проверять необходимость в медикаментозной терапии
Добавить метформин (Сиофор, Бигуанид) или сочетать его с препаратом сульфонилмочевины, при гиперлипидемии снизить дозу
При выраженной симптоматике
Инсулин (болюс-базальная терапия
Плохая компенсация
Возможна схема Сиофор + сульфонилмочевина + ИПД
Заменить один из компонентов на Актос, НовоНорм, Старликс
Периодически проверять необходимость в медикаментозной

Приложение 12. Основные симптомы хронической надпочечниковой недостаточности



Приложение 13. Алгоритм диагностики хронической надпочечникой недостаточности


Жалобы, данные анамнеза и осмотра
Гиперпигментация
Да
Нет
АКТГ в крови — ↑
Кортизол в крови — ↓
Кортизол в моче — ↓
17-ОКС в моче — ↓
Определение в крови уровня АКТГ, кортизола и суточной экскреции 17-ОКС или свободного кортизола с мочой
АКТГ в крови — ↓
Кортизол в крови — ↓
Кортизол в моче — ↓
17-ОКС в моче — ↓
Отсутствие увеличения уровня гормонов в ответ на введение АКТГ
Функциональные тесты с АКТГ
Отсутствие увеличения уровня гормонов в 1-е сутки после введения АКТГ и нормальная реакция на 3–5 сутки
Первичная ХНН
Лечение
Вторичная ХНН